



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.1.2021

Data ukończenia: 18 marca 2021 r.

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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 poz. 2176) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

| | |
|-------------------------|--|
| AACE | American Association of Clinical Endocrinologists |
| ACE | American College of Endocrinology |
| ADA | American Diabetes Association |
| ADS | Australian Diabetes Society |
| AE | analiza ekonomiczna |
| Agencja / AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| AKA | akarboza |
| AKL | analiza kliniczna |
| AMSTAR | A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews |
| AR | analiza racjonalizacyjna |
| ASCVD | choroba miażdżycowa serca i naczyń |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| AWA | analiza weryfikacyjna Agencji |
| AWB/BIA | analiza wpływu na budżet |
| bd | brak danych |
| BIP | Biuletyn Informacji Publicznej |
| BMI | wskaźnik masy ciała |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| CD | cena detaliczna |
| CHB | cen hurtowa brutto |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CI | przedział ufności |
| CrCl | klirens kreatyniny |
| CUA | analiza kosztów użyteczności |
| CVD | choroba układu sercowo-naczyniowego |
| CZN | cena zbytu netto |
| DAPA | dapagliflozyna |
| DC | Diabetes Canada |
| DDD | określona dawka dobowa / dzienna dawka leku |
| DGL | Departament Gospodarki Lekami |
| DM2, T2D, T2DM | cukrzyca typu 2 |
| DPP-4 | dipeptydylopeptydaza 4 |
| EASD | European Association for the Study of Diabetes |
| eGFR | szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej |
| EMA | Europejska Agencja Leków |
| EQ-5D | EuroQol 5-Dimensions Questionnaire |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESKD | schyłkowa choroba nerek |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków |

| | |
|----------------------|--|
| FPG | stężenie glukozy na czczo w osoczu |
| FSG | glikemia na czczo w osoczu |
| G-BA | Gemeinsame Bundesausschuss |
| GLAR, InsGLAR | insulina glargine |
| GLI | glimepiryd |
| GLP-1 | agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 |
| GTIN | Globalny Numer Jednostki Handlowej |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HbA1c | hemoglobina glikowana |
| HDL | lipoproteina wysokiej gęstości |
| HF | niewydolność serca |
| HR | iloraz hazardów |
| HRQL | jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia |
| ICUR | inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności |
| INS | insulina / intensyfikacja insulinoaterapii |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IS | istotny statystycznie |
| ITT | populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| IU | jednostka międzynarodowa |
| IWQOL | Impact of Weight on Quality of Life |
| KAN | kanagliflozyna |
| Komparator | interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej |
| LDL | lipoproteina niskiej gęstości |
| Lek | produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne |
| LSM | metoda najmniejszych kwadratów |
| LSMD | różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów |
| m.c. | masa ciała |
| MACE | ciężki niepożądany incydent sercowo-naczyniowy |
| MD | średnia różnica |
| MET | metformina |
| mITT | zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| N | liczba chorych, u których oceniano dany punkt końcowy |
| n | liczba zdarzeń |
| NCPE | National Centre for Pharmacoeconomics |
| nd | nie dotyczy |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| 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 |
| NNT | liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego |
| NOS | Newcastle Ottawa Scale |
| NPH | insulina izofanowa |
| OAD | doustne leki przeciwcukrzycowe ang. oral antydiabetics agents |
| OBS | okres obserwacji |
| OR | iloraz szans |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| PChN | przewlekła choroba nerek |
| PLC | placebo |
| PPAR-γ | receptor gamma aktywowanych przez proliferatory peroksysomów |
| PRAC | Komitet ds. Oceny Ryzyka Farmakoterapii |
| PSA | probabilistyczna analiza wrażliwości |
| PSUR | okresowy rejestr działań niepożądanych |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| QALY | lata życia skorygowane o jakość |
| RACGP | The Royal Australian College of General Practitioners |
| RCT | badanie kliniczne z randomizacją |
| RD | różnica ryzyka |
| 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 |
| 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 |
| RR | ryzyko względne |
| RSS | instrument dzielenia ryzyka |
| RTG | próg nerkowy dla glukozy |
| SD | odchylenie standardowe |
| SE | błąd standardowy |
| SGLT-2 | kotransporter glukozy-sodowy 2 |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| SITA | sitagliptyna |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |
| SU | pochodna sulfonilomocznika |
| UACR | stosunek albuminy do kreatyniny w moczu |
| UCZ | urzędowa cena zbytu |
| UGE | wydalanie glukozy z moczem |
| URPL, URPLWMiPB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa o refundacji | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych |

| | |
|-------------------------------|---|
| Ustawa o świadczeniach | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych |
| WDS | wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
| WHO | Światowa Organizacja Zdrowia |
| WHO UMC | Centrum Monitorowania Leków Światowej Organizacji Zdrowia |
| WLF | wysokość limitu finansowania |
| Wnioskodawca | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji |
| Wytyczne AOTMiT | Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych . 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. |
| ZIN | Zorginstituut Nederland |

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów | 3 |
| Spis treści | 7 |
| 1. Informacje o wniosku | 9 |
| 2. Przedmiot i historia zlecenia | 10 |
| 2.1. Korespondencja w sprawie | 10 |
| 2.2. Kompletność dokumentacji | 10 |
| 3. Problem decyzyjny | 11 |
| 3.1. Technologia wnioskowana | 11 |
| 3.1.1. Informacje podstawowe | 11 |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii | 11 |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii | 12 |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania | 13 |
| 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie | 14 |
| 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji | 14 |
| 3.2. Problem zdrowotny | 16 |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej | 19 |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne | 20 |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne | 20 |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych | 27 |
| 3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów | 29 |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne | 30 |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę | 31 |
| 4. Ocena analizy klinicznej | 33 |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 33 |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia | 33 |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania | 36 |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 36 |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 37 |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy | 42 |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy | 43 |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 45 |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy | 45 |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności | 45 |
| 4.2.1.1.1. Wyniki analizy skuteczności uwzględnione w AWA Invokana 2018 | 45 |
| 4.2.1.1.2. Wyniki analizy skuteczności – aktualizacja względem AWA Invokana 2018 | 49 |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 52 |
| 4.2.1.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględnione w AWA Invokana 2018 | 52 |

| | | |
|------------|--|------------|
| 4.2.1.2.2. | Wyniki analizy bezpieczeństwa – aktualizacja względem AWA Invokana 201857 | |
| 4.2.2. | Informacje na podstawie innych źródeł..... | 57 |
| 4.2.2.1. | Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa..... | 57 |
| 4.2.2.2. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne | 60 |
| 4.3. | Komentarz Agencji | 61 |
| 5. | Ocena analizy ekonomicznej..... | 64 |
| 5.1. | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 64 |
| 5.1.1. | Opis i struktura modelu wnioskodawcy..... | 64 |
| 5.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 65 |
| 5.2. | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy | 69 |
| 5.2.1. | Wyniki analizy podstawowej | 69 |
| 5.2.2. | Wyniki analizy progowej | 72 |
| 5.2.3. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 73 |
| 5.3. | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 73 |
| 5.3.1. | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy | 74 |
| 5.3.2. | Ocena danych wejściowych do modelu | 75 |
| 5.3.3. | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej | 76 |
| 5.3.4. | Obliczenia własne Agencji | 76 |
| 5.4. | Komentarz Agencji | 76 |
| 6. | Ocena analizy wpływu na budżet..... | 78 |
| 6.1. | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 78 |
| 6.1.1. | Opis modelu wnioskodawcy | 78 |
| 6.1.2. | Dane wejściowe do modelu | 79 |
| 6.2. | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 82 |
| 6.3. | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 84 |
| 6.3.1. | Ocena modelu wnioskodawcy | 85 |
| 6.3.2. | Wyniki analiz wrażliwości..... | 87 |
| 6.3.3. | Obliczenia własne Agencji | 88 |
| 6.4. | Komentarz Agencji | 88 |
| 7. | Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 90 |
| 8. | Uwagi do zapisów programu lekowego | 91 |
| 9. | Przegląd rekomendacji refundacyjnych..... | 92 |
| 10. | Warunki objęcia refundacją w innych państwach | 95 |
| 11. | Kluczowe informacje i wnioski | 96 |
| 12. | Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych | 101 |
| 13. | Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA | 104 |
| 14. | Źródła..... | 105 |
| 15. | Załączniki..... | 109 |
| 15.1. | Analizy wnioskodawcy..... | 109 |
| 15.2. | Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu..... | 109 |

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 11.01.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1145.2020.7.KK

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

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

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Invokana, tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów dorosłych 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 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV

Wnioskodawca

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

Podmiot upoważniony:

Mundipharma Polska Sp. z o. o.
ul. J. Kochanowskiego 45a
01-864 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.01.2021 r., znak PLR.4500.1145.2020.7.KK (data wpływu do AOTMiT 11.01.2021 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania względem obecnie refundowanego, szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 05.02.2021 r., znak OT.4230.1.2021.DG.9, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26.02.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 25.02.2021 r.
- ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 25.02.2021 r.
- ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- Uzupełnienie wniosku o refundację leku Invokana na podstawie wezwania nr PLR.4500.1145.2020.8.AZ, Warszawa, 26.02.2021 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, tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106 |
| Kod ATC | Kod ATC: A10BK02. Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny. |
| Substancja czynna | Canagliflozinum |
| Wnioskowane wskazanie | Leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny |
| Dawkowanie | Zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U pacjentów, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m ² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg raz na dobę |
| Droga podania | podanie doustne |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL | Transporter SGLT-2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączanej 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 SGLT-2. Poprzez hamowanie SGLT-2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przesączanej 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 SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2. |

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, 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 | brak |
| Warunki dopuszczenia do obrotu | brak |

Źródło: ChPL Invokana

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Invokana (kanagliflozyna) w 2018 r. uzyskała pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r., BIP 191/2018¹) we wskazaniu tożsamym z aktualnie wnioskowanym. Wcześniejsza rekomendacja – z 2014 r., była negatywna (rekomendacja nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r., BIP 156/2014²). Szczegóły dotyczące rekomendacji Prezesa Agencji i stanowiska Rady Przejrzystości z 2018 r przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|---|---|
| <p>Rekomendacja nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> | <p>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 [REDACTED]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>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]</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED] (...)</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna), 100 mg, 30 tab. powlekanych, kod 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, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%, pod warunkiem okresowego badania ABI/TBI oraz zachowania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p> <p>[REDACTED]</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...)</p> <p><u>Dowody naukowe</u></p> <p>Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, dowodzą co najmniej podobnej skuteczności kanagliflozyny (KAN), w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Lek działa silnie hipoglikemicznie, obniża ciśnienie i masę ciała, poprzez zwiększenie wydalania sodu przez nerki. Zmniejsza też liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.</p> |

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5745-191-2018-zlc> (dostęp: 17.03.2021 r.)

² <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3091> (dostęp: 17.03.2021 r.)

| Nr i data wydania | Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT |
|-------------------|--|
| | <p><i>Terapia dwulekowa KAN + MET vs SU + MET w ciągu 1-2 lat wykazywała porównywalną skuteczność w odniesieniu stężenia HbA1c, ale była istotnie lepsza w odniesieniu do 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.</i></p> <p><i>Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN + MET + SU vs Insulina (GLARGINE) + MET + SU wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.</i></p> <p><i>W badaniu CANVAS odnotowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, jakim była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC.</i></p> <p><i>U leczonych KAN częściej występowały: zakażenia układu moczowo-płciowego, zwłaszcza grzybice u kobiet, hipotensje i odwodnienie. Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC. Komunikat FDA z 05/2017 r. wskazuje 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, ale dotyczy to ułamka procenta pacjentów.</i></p> <p><u>Problem ekonomiczny</u></p> <p><i>Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na dużą niepewność w odniesieniu do opłacalności kosztowej terapii.</i></p> <p><i>Lek jest bardzo drogi i obciążenie płatnika publicznego będzie sięgać milionów złotych. [redacted] Jednocześnie duże wątpliwości budzi szacowana przez wnioskodawcę populacji, w sprawie oceny 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, która otrzymywałaby ten lek na kilkadziesiąt tysięcy, podczas gdy w rzeczywistości może ona przekraczać milion chorych.</i></p> <p><i>Zastrzeżenie budzi wystąpienie wnioskodawcy o refundację tylko tabl 100 mg (w 2014 r wnioskowano o 100 i 300 mg). Prawdopodobnie, większość chorych będzie wymagać 2 lub 3 tabl. dziennie, co może znacznie podwyższyć koszty leczenia.</i></p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p><i>Wytyczne amerykańskie i europejskie z 2018 r zalecają gliflozyny w 2 lub 3 linii leczenia cukrzycy t. 2 (w połączeniu z metforminą). Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, dowodzą co najmniej podobnej skuteczności kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Lek działa silnie hipoglikemicznie w cukrzycy, obniża ciśnienie i masę ciała, przez zwiększenie wydalania sodu i glukozy przez nerki. Zmniejsza liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2. Stosowanie kanagliflozyny obarczone jest jednak ryzykiem występowania zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych, szczególnie grzybicy pochwy u kobiet. Inne objawy niepożądane występują bardzo rzadko. Wnioskowany produkt leczniczy finansowany jest w 14 z 31 krajów EU i EFTA, w tym w Bułgarii, Portugalii, Słowacji i Grecji.</i></p> <p><i>Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne, z uwagi na wysoki koszt leczenia.</i></p> <p><u>Uwagi Rady</u></p> <p><i>W związku z wątpliwościami związanymi z możliwą zwiększoną częstością występowania m.in. zakażeń układu moczowo-płciowego, amputacji, złamań w przebiegu osteoporozy w trakcie leczenia, Rada zwraca uwagę na konieczność zwrócenia uwagi na konieczność systematycznego raportowania przez lekarzy działań niepożądanych urzędowi odpowiedzialnym za nadzór nad bezpieczeństwem leków (URPL).</i></p> |

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

| | |
|-------------------------------------|---|
| Proponowana cena zbytu netto | [redacted] |
| Kategoria dostępności refundacyjnej | W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności | 30% |
| Grupa limitowa | 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny |

| | |
|--|--|
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | |
|--|--|

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

| | |
|---|---|
| Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym | Leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny |
| Kryteria kwalifikacji do programu lekowego | nie dotyczy |

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wskazanie ujęte we wniosku stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego o stosowanie kanagliflozyny w następujących przypadkach:

- w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz
- w terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) <8% lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jednocześnie wnioskowane wskazanie pozostaje węższe niż wynikające z ChPL Invokana, nie obejmując KAN w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną. Porównanie wskazań: refundowanego, wnioskowanego i rejestracyjnego znajduje się poniżej.

Tabela 6. Porównanie wskazania aktualnie objętego refundacją i wnioskowanego dla leku Invokana

| Wskazanie aktualnie objęte refundacją | Wskazanie wnioskowane | Wskazanie rejestracyjne (ChPL Invokana) |
|--|---|--|
| <p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglukemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a. wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, b. dyslipidemia, c. nadciśnienie tętnicze, d. palenie tytoniu, e. otyłość. | <p>Leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p> | <p><i>Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań, - w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. |

HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Invokana

Analitycy nie zgłaszają uwag do kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności wnioskowanego leku, który jest zgodny z zapisami art. 14 ustawy o refundacji.

Należy jednak zwrócić uwagę, że choć formalnie wniosek dotyczy dawki 100 mg, wszystkie przedłożone analizy zostały przeprowadzone osobno dla dawek 100 mg i 300 mg (3 x 100 mg). Zgodnie z ChPL Invokana, dawka podstawowa, tj. 100 mg, może zostać zwiększona do 300 mg u pacjentów dobrze tolerujących lek i wymagających lepszej kontroli glikemii.

Grupa limitowa

Obok kanagliflozyny, do grupy limitowej 251.0 należą dwa inne inhibitory SGLT-2: dapagliflozyna i empagliflozyna. Wnioskodawca proponuje finansowanie rozszerzonego wskazania w ramach istniejącej grupy. Proponowane podejście jest zgodne z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Obecnie wszystkie substancje czynne w grupie limitowej 251.0 są refundowane we wspólnym wskazaniu. Podstawą limitu w grupie jest Forxiga (dapagliflozyna), 10 mg, 30 tabl. powł. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla kanagliflozyny, przy założeniu niezmienności wskazań refundacyjnych dla pozostałych leków w grupie limitowej, teoretycznie może spowodować zmianę podstawy limitu, a tym samym zwiększenie wydatków płatnika. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 4 ustawy o refundacji, podstawę limitu w danej grupie limitowej stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który dopełnia 15% obrotu ilościowego liczonego według DDD. Z danych NFZ za listopad i grudzień 2019 r. wynika, że udział w refundacji najtańszego z inhibitorów SGLT-2 – dapagliflozyny – wynosi ok. 26%. Dane za pierwsze półrocze 2020 r. są zbliżone i według nich udział dapagliflozyny to ok 22%. Rozszerzenie wskazania dla kanagliflozyny może w konsekwencji zwiększyć jej udział w rynku, tym samym zmniejszając udział wyznaczającej podstawę limitu dapagliflozyny poniżej wymaganych 15% obrotu ilościowego. Niezależnie od tego który z pozostałych inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna lub empagliflozyna) ustanowiłyby nową podstawę limitu, wysokość limitu finansowania uległaby zwiększeniu³.

Niemniej należy pamiętać, że we wrześniu 2020 r. Prezes Agencji wydał warunkową rekomendację dla dapagliflozyny stosowanej u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem przeciwcukrzycowym, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (rekomendacja Prezesa 67/2020⁴). Ze względu na toczący się proces refundacyjny dla rozszerzonego wskazania dapagliflozyny, rozważania na temat podstawy limitu i wysokości limitu finansowania w grupie limitowej 251.0 wydają się na dzień publikacji AWA szczególnie niepewne.

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

| | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted text block]

³ Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 18 lutego 2020 r., cena hurtowa dapagliflozyny (30 tabl.) to 161,60 PLN, kanagliflozyny (30 tabl) – 168,40 PLN, a empagliflozyny (28 tabl) – 154,34 PLN. Cena hurtowa empagliflozyny odpowiadająca wie kości opakowania 30 tabl. wynosiłaby 165,36 PLN.

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/REK/RP_67_2020_Forxiga_zaczernienia_BIP.pdf (dostęp: 15.03.2021 r.)

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Źródło: PTD 2020

Klasyfikacja

Cukrzyca typu 2 mieści się w rozpoznaniu E11 wg klasyfikacji ICD-10 (Cukrzyca insulinoniezależna), które obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- cukrzyca (bez otyłości) (z otyłością): osób dorosłych; typu dorosłych u osób młodych (MODY); bez skłonności do ketozy; stabilna; typu 2.
- cukrzyca insulinoniezależna u osób młodych.

Źródło: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10, wersja 2016, WHO*

Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczną zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Źródło: AWA Ozempic 2019

Rokowanie

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe. Mimo istotnej roli cukrzycy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w przypadku ich wystąpienia leczenie hipoglikemizujące nie przynosi takich efektów, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Z tego względu, podkreśla się znaczenie szybkiego rozpoznawania stanu przedcukrzycowego oraz profilaktyki cukrzycy. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie cukrzycy wpływa na mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu. Ponadto leczenie hipoglikemizujące istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo – naczyniową.

Źródło: AWA Ozempic 2019

Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, 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.

Podczas leczenia dąży się do uzyskania wartości docelowych w zakresie glikemii (HbA1c \leq 7%), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mm Hg, rozkurczowe <90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

Źródło: AWA Ozempic 2019

Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:
 - leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonylomocznika – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd,
 - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid,
 - leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina,
 - leki hamujące α -glukozydazę – akarboza,
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd, semaglutyd, liraglutyd,
 - tiazolidynodiony zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon,
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna, ertugliflozyna.
- Insulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania –
- NPH oraz długodziałające) oraz mieszkami insulin ludzkich i analogowych.

Źródło: AWA Ozempic 2019

Wykaz leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Wykaz leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (wg PTD 2020).

| | Metformina | Pochodne sulfonilomocznika | Inhibitor alfa-glukozydazy | Agoniści receptora GLP-1 | Inhibitory DPP-4 | Agonista PPARγ | Inhibitory SGLT-2 |
|---|--|------------------------------------|--|--|---|--|---|
| Efekt/mechanizm | Zmniejszenie produkcji glukozy w wątrobie. Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę | Zwiększenie wydzielania insuliny | Hamowanie rozkładu wielocukrów w jelicie | Zwiększenie wydzielania insuliny zależne od nasilenia hiperglikemii, hamowanie łaknienia | Zwiększenie stężenia insuliny wydzielanej w zależności od nasilenia hiperglikemii | Zwiększenie wrażliwości obwodowej na insulinę | Indukcja cukromoczu |
| Siła działania hipoglikemizującego | Duża | Duża | Słaba | Duża | Średnia | Duża | Duża |
| Insulina w osoczu | ↓ | ↑↑ | ↔ | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| Cholesterol frakcji LDL | ↓ | ↔ | ↔ | ↓ | ↓ lub ↔ | ↔ | ↔ lub ↑ |
| Cholesterol frakcji HDL | ↑ | ↔ | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Triglicerydy | ↓ | ↔ | ↔ | ↓ | ↔ | ↓ | ↔ |
| Masa ciała | ↓ lub ↔ | ↑ | ↔ | ↓↓ | ↔ | ↑ | ↓ |
| Ryzyko hipoglikemii | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ | ↔ |
| Działania niepożądane | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Hipogl kemia, przyrost masy ciała | Zaburzenia jelitowe (biegunki, gazy) | Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) | Istotne nie występują | Retencja płynów (obrzęki), przyrost masy ciała, wzrost ryzyka złamań kości długich | Grzybicze zakażenia narządów płciowych, nasilone uczucie pragnienia |
| Korzystny efekt sercowo-naczyniowy | | | | Tak [#] | | | Tak [#] |
| Przeciwwskazania | Niewydolność narządów (serca, mózgu, wątroby, nerek*, oddechowa), alkoholizm | Niewydolność serca, wątroby, nerek | Choroby przewodu pokarmowego | Neuropatia żołądkowo-jelitowa | Niewydolność wątroby | Niewydolność serca, wątroby, rak pęcherza moczowego | Niewydolność nerek |

*W zależności od zaawansowania niewydolności nerek zalecenia dotyczące dawkowania metforminy są różne

[#]Udowodniony dla niektórych leków z klasy, zgodnie z bieżąco publikowanymi wynikami badań randomizowanych

W przypadku empagliflozyny i kanagliflozyny nie stwierdzono różnic w badaniach CVOT między dawkami odpowiednio 10 i 25 mg oraz 100 a 300 mg

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinozależna wyniosła około 2,00 mln w 2017 r., 2,03 mln w 2018 r. i 2,14 mln w 2019 r.

W pierwszej połowie 2020 r. liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) ogółem, u których zrefundowano co najmniej jeden produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny⁵, wyniosła 36 414, natomiast kanagliflozynę (Invokana) sfinansowano u 3 812 pacjentów ogółem. Należy podkreślić, że obecne wskazanie, w którym refundowana jest kanagliflozyna (i pozostałe flozyny) jest węższe niż wnioskowane.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Uwzględniono kody EAN produktów leczniczych z podanych grup limitowych wymienione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Tabela 9. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: E11 Cukrzyca insulinozależna w latach 2017-2020

| Liczba pacjentów | | 2017 | 2018 | 2019 [^] | 2020 I. poł.* | |
|---|---|---------------|------------|-------------------|---------------|--------------|
| Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: E11 | ogółem | 1 997 490 | 2 028 156 | 2 136 814 | - | |
| | ≥ 18 r.ż. | 1 994 723 | 2 025 573 | 2 134 139 | - | |
| | < 18 r.ż. | 2 767 | 2 583 | 2 675 | - | |
| Liczba pacjentów u których zrefundowano produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny [#] | kanagliflozyna (Invokana)^{##} | ogółem | nd. | nd. | 2 431 | 3 812 |
| | dapagliflozyna (Forxiga) | ogółem | nd. | nd. | 4 843 | 7 983 |
| | empagliflozyna (Jardiance) | ogółem | nd. | nd. | 11 060 | 24 794 |
| | Co najmniej jedna z ww. substancji czynnych | ogółem | nd. | nd. | 18 295 | 36 414 |

* Dane za okres 01.01.-30.06.2020 r.

[^] Dane za okres 01.11.2019 r. - 31.12.2019 r.; Flozyny objęte refundacją od 01.11.2019 r.

[#] we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglukemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

^{##} w tej grupie jest refundowany wnioskowany produkt leczniczy (Invokana, kanagliflozyna, tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106)

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych oraz przedstawiciela organizacji pacjentów – „Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków” z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, liczba chorych, u których oceniana technologia byłaby stosowana po rozszerzeniu wskazania wyniesie 16 tys. - 30 tys. pacjentów, z kolei w opinii Anny Śliwińskiej, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, wskazana populacja wyniesie 18 tys. - 25 tys. chorych.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

⁵ Wskazanie refundowane: Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Uwzględniono kody EAN produktów leczniczych z podanych grup limitowych wymienione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2021 r.

Tabela 10. Liczba pacjentów z cukrzycą typu 2 w opinii przedstawiciela organizacji pacjentów

| Populacja | Parametr | Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii | Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków |
|---|---|---|--|
| Pacjenci z cukrzycą typu 2 ogółem | Obecna liczba chorych w Polsce | Ok. 2,4 mln [^] | Ok. 2,5 mln* |
| | Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce | Ok. 260 tys. [^] | Ok. 200 tys.* |
| Pacjenci z cukrzycą typu 2 przyjmujący lek Invokana | Pacjenci z cukrzycą typu 2 przyjmujący aktualnie produkt leczniczy Invokana | 8-12 tys. (?)** | Ok. 6 tys.* |
| | Pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Invokana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane | 16-30 tys. (?) | Ok. 18-20 tys.** |

[^] Mapy Potrzeb Zdrowotnych, Dane GUS, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, szacunki własne (odsetek pacjentów)

* NFZ i szacunki własne.

** Szacunki własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- American College of Physicians, (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk>);
- Diabetes Canada, (<http://guidelines.diabetes.ca>);
- American Association of Clinical Endocrinologists, (<https://www.aace.com>);
- Australian Diabetes Society, (<https://diabetessociety.com.au/>);
- The Royal Australian College of General Practitioners, (<https://www.racgp.org.au>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie, (<http://www.cukrzyca.info.pl>, <http://www.idf.org>, <http://www.diabetes.org>, <https://www.easd.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10 marca 2021 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2018-2021. Odnaleziono dziesięć wytycznych klinicznych odnoszących się do stosowania inhibitorów SGLT-2, w tym kanagliflozyny: Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2021 r., European Society of Cardiology i European Association for the Study of Diabetes (ESC/EASD) z 2019 r., World Health Organization (WHO) z 2020 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2020 r., American Diabetes Association (ADA) z 2021 r., American Association of Clinical Endocrinologists i American College of

Endocrinology (AAACE/ACE) z 2020 r., Australian Diabetes Society (ADS) z 2020 r., The Royal Australian College of General Practitioners z 2020 r., ADA/EASD z 2019 r., Diabetes Canada (DC) z 2018 r.

Polskie wytyczne PTD 2021 w zaleceniach dotyczących stosowania terapii dwulekowej, tj. metforminy w skojarzeniu z inhibitorami SGLT-2 (w tym kanagliflozyna), a także terapii trójlekowej, tj. metforminy i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ), zwracają uwagę, że:

U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinny to być w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe: niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek preferowane są fozyny i agoniści receptora GLP-1. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. W przypadku współistnienia otyłości preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2.

Podobne stanowisko jest przedstawione w pozostałych odnalezionych wytycznych.

Ponadto międzynarodowe wytyczne ADA EASD 2019 oraz brytyjskie NICE 2021 zwracają uwagę na możliwe większe ryzyko amputacji u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT-2, w tym kanagliflozynę.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących cukrzycy typu 2.

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|--|--|
| <p>PTD 2021 (Polska) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2</u></p> <p><i>Farmakologiczne obniżenie hiperglikemii w wieloczynnikowym leczeniu cukrzycy typu 2 (oprócz leczenia nadciśnienia, dyslipidemii, zmiany stylu życia, leczenia przeciwplatekowego itd.) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych). (...) Leczenie cukrzycy typu 2 musi być progresywne i dostosowane etapami do postępującego charakteru schorzenia. Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna, tzn. nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA_{1c}, należy przejść po 3–6 miesiącach do kolejnego etapu.</i></p> <p><i>U chorych na cukrzycę ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA_{1c} wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). [A]. (...) U osób w starszym wieku i w sytuacji współistnienia schorzeń towarzyszących, jeśli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta. W przypadku chorych w zaawansowanym wieku z wieloletnią cukrzycą i istotnymi powikłaniami o charakterze makroangiopatii (przebyły zawał serca i/lub udar mózgu) i/lub licznymi chorobami towarzyszącymi; HbA_{1c} ≤ 8,0% (≤ 64 mmol/mol).</i></p> <p>Etapy leczenia:</p> <p>1. Monoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia metforminą [A], modyfikacja stylu życia (aktywność fizyczna, redukcja masy ciała); • przy nietolerancji metforminy / przeciwwskazań do jej stosowania możliwe zastosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2) lub pochodnych sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu), lub inhibitorów α-glukozydazy (akarbozy). Leki inkretynowe i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-γ nie należy stosować u osób z niewydolnością serca; • <i>wczesna terapia skojarzona metforminą i fozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być rozważana u każdego pacjenta powyżej celu terapeutycznego lub schorzeniami towarzyszącymi – miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą chorobą nerek lub niewydolnością serca z upośledzoną frakcją wyrzutową. [A]</i> <p>2. Terapia skojarzona lekami doustnymi lub agonistami receptora GLP-1 [A]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2 lub leku inkretynowego lub pochodnej sulfonylomocznika, lub agonisty PPAR-γ (z uwzględnieniem schorzeń towarzyszących, w pierwszym rzędzie zdiagnozowanej choroby układu sercowo-naczyniowego oraz przewlekłej choroby nerek, współistnienie otyłości, ryzyko hipoglikemii oraz możliwości finansowe pacjenta, [E]). U pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego powinny to być w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko sercowo-naczyniowe: niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy agonistów receptora GLP-1 [A]. U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek preferowane są fozyny i agoniści receptora GLP-1 [A]. Inhibitory SGLT-2 są też preferowane przy współistniejącej niewydolności serca. W przypadku współistnienia otyłości preferowane są leki z grupy agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów SGLT-2. Przy dużym ryzyku hipoglikemii należy rozważyć te same grupy leków oraz inhibitor DPP-4 lub agonistę PPAR-γ. Najłatwiej dostępne pod względem ekonomicznym są pochodne sulfonylomocznika i agonista PPAR-γ, akarboza. • modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR-γ). Wybór leków na tym etapie opiera się na tych samych przesłankach, co powyżej. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|------|---|--|---|---|---|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta (z zastosowaniem insuliny bazowej: insulina NPH, analog długodziałający różne modele) z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. [B] modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy oraz innych leków doustnych (gliptyny, pioglitazonu, flozyny, akarbozy) lub agonisty receptora GLP-1, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. [B] <p>Nie istnieją specyficzne przeciwwskazania do stosowania inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, inhibitora α-glukozydazy, agonisty PPAR-γ, inhibitorów SGLT-2 u osób > 65. roku życia, leki te mogą być szczególnie korzystne w tej grupie wiekowej ze względu na znikome ryzyko hipoglikemii. Nie należy stosować agonisty PPAR-γ u osób z niewydolnością serca.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <p>System klasyfikacji dowodów z badań naukowych (na podstawie Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego)</p> <table border="1" data-bbox="363 613 1445 1386"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. </td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control). </td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. </td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> | Poziom dowodów | Opis | A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. | B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control). | C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. | E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne. |
| Poziom dowodów | Opis | | | | | | | | | | |
| A | Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych RCT o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych, Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej, Dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych. | | | | | | | | | | |
| B | Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru, Dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control). | | | | | | | | | | |
| C | Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań: <ul style="list-style-type: none"> Dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki, Dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną), Dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków. Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem. | | | | | | | | | | |
| E | Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne. | | | | | | | | | | |
| <p>ESC/EASD 2019 (Europa)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą</u></p> <p>U większości dorosłych docelowa wartość HbA_{1c} wynosi <7,0% (<53 mmol/mol). W indywidualnych przypadkach można zalecać bardziej restrykcyjną docelową wartość HbA_{1c} <6,5% (<48 mmol/mol), o ile można ją osiągnąć bez istotnej hipoglikemii lub innych działań niepożądanych. U chorych starszych może być właściwa mniej restrykcyjna docelowa wartość HbA_{1c} <8,0% (<64 mmol/mol) lub $\leq 9,0\%$ (≤ 75 mmol/mol).</p> <p>Leczenie obniżające glikemię w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Empagliflozyna, kanagliflozyna lub dapagliflozyna są zalecane u chorych ze współwystępującą chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD) lub z bardzo dużym / dużym ryzykiem sercowo – naczyniowym (CV), w celu zmniejszenia ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). Empagliflozyna jest zalecana u chorych ze współwystępującą CVD, w celu redukcji ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). Liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd są zalecane u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu redukcji ryzyka zdarzeń CV (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). Liraglutyd jest zalecany u chorych ze współwystępującą CVD lub obciążonych bardzo wysokim / wysokim ryzykiem CV, w celu zmniejszenia ryzyka zgonu (klasa zalecenia I, poziom dowodów B). Saksagliptyny nie zaleca się u chorych obciążonych dużym ryzykiem HF. | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|----------------------------|-----------|---------------------|---|---|----------------------------|----|--|-----------------|-----|---|-----------------|-----|--|----------------|-----|---|----------------|---|--|---|--|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć stosowanie metforminy u chorych z nadwagą, u których nie występuje CVD lub którzy są obciążeni umiarkowanym ryzykiem CV (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). Kontrolę glikemii za pomocą insulinoterapii należy rozważyć u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) z istotną hiperglikemią (>10 mmol/l lub >180 mg/dl), dostosowując docelowe wartości glikemii do chorób towarzyszących (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów C). <p>Leczenie redukujące ryzyko niewydolności serca:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inhibitory SGLT-2 (empagliflozynę, kanagliflozynę lub dapagliflozynę) zaleca się w celu redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (klasa zalecenia I, poziom dowodów A). Należy rozważyć metforminę u chorych ze współwystępującą niewydolnością serca, jeżeli eGFR wynosi >30 ml/min/1,73 m² (Agoniści receptora GLP-1 (liksyzenatyd, liraglutyd, semaglutyd, eksenatyd oraz dulaglutyd) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów A). Inhibitory DPP-4 (sitagliptyna i linagliptyna) wykazują neutralny wpływ na ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i można rozważyć ich stosowanie u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów B). Można rozważyć stosowanie insulinoterapii u chorych zaawansowaną skurczową niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (klasa zalecenia IIb, poziom dowodów C). Nie zaleca się tiazolidynedionów (pioglitazonu i rozyglitazonu) u chorych z niewydolnością serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów A). Nie zaleca się saksagliptyny u chorych obciążonych dużym ryzykiem niewydolności serca (klasa zalecenia III, poziom dowodów B). <p>Leczenie przewlekłej choroby nerek:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie inhibitorami SGLT-2 wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i zaleca się je przy eGFR mieszczącej się w zakresie 30–90 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia I, poziom dowodów B) Leczenie z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd i semaglutyd) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i należy je rozważyć przy eGFR >30 ml/min/1,73 m² (klasa zalecenia IIa, poziom dowodów B) <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="368 1137 1449 1518"> <thead> <tr> <th>Klasa zaleceń</th> <th>Definicja</th> <th>Stosowane wyrażenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne</td> <td>zaleca się / jest wskazane</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne</td> <td>metody leczenia</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu</td> <td>należy rozważyć</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie</td> <td>można rozważyć</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe</td> <td>nie zaleca się</td> </tr> </tbody> </table> <p>Poziom wiarygodności danych naukowych</p> <table border="1" data-bbox="368 1525 1449 1682"> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Źródło finansowania:</i> ESC</p> | Klasa zaleceń | Definicja | Stosowane wyrażenia | I | dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne | zaleca się / jest wskazane | II | dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne | metody leczenia | IIa | dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu | należy rozważyć | IIb | użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie | można rozważyć | III | dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe | nie zaleca się | A | dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz | B | dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji | C | uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów |
| Klasa zaleceń | Definicja | Stosowane wyrażenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| I | dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg są korzystne, użyteczne i skuteczne | zaleca się / jest wskazane | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| II | dane naukowe lub opinie dotyczące przydatności lub skuteczności określonej metody leczenia lub zabiegu nie są zgodne | metody leczenia | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IIa | dane naukowe lub opinie przemawiają za użytecznością/skutecznością określonej metody leczenia lub zabiegu | należy rozważyć | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| IIb | użyteczność lub skuteczność określonej metody leczenia lub zabiegu jest słabiej potwierdzona przez dane naukowe lub opinie | można rozważyć | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| III | dane naukowe lub powszechnie akceptowana opinia wskazują, że określona metoda leczenia lub zabieg nie są użyteczne ani skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe | nie zaleca się | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | dane pochodzące z licznych badań z randomizacją lub z metaanaliz | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | dane pochodzące z jednego badania z randomizacją lub z dużych badań bez randomizacji | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | uzgodniona opinia ekspertów lub dane pochodzące z małych badań albo z badań retrospektywnych bądź rejestrów | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>WHO-IDF 2020 (międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p><u>Diagnoza i leczenie cukrzycy typu 2</u></p> <p>W przypadku braku kontroli glikemii za pomocą metforminy i sulfonilomocznika zaleca się leczenie insuliną lub dodanie insuliny ludzkiej (nie zaleca się rutynowego stosowania analogów insuliny, ponieważ są droższe niż insulina ludzka i istnieje znaczna niepewność co do korzyści z ich stosowania, zwłaszcza u osób z cukrzycą typu 2). W przypadku braku możliwości zastosowania insuliny (np. cena, problem z podawaniem) można dodać inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynedion, ale nie są one zalecane do rutynowego stosowania ze względu na wysokie koszty i, z wyjątkiem inhibitorów SGLT-2, niepewność co do korzyści z ich stosowania.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> US Centers for Disease Control and Prevention</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>ADA EASD 2019 (międzynarodowe) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Postępowanie w hipoglikemii w cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wytyczne uzależniają dobór leków przeciwcukrzycowych w zależności od występowania powikłań naczyniowych cukrzycy (choroby układu sercowo-naczyniowego lub cukrzycowej choroby nerek), których obecność stanowi wskazanie do włączenia inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Metformina jest preferowanym początkowym lekiem obniżającym stężenie glukozy. W przypadku wartości HbA1c powyżej normy, zaleca się stopniowe dodawanie leków obniżających stężenie glukozy. Takie postępowanie jest preferowane w odniesieniu do terapii skojarzonej jako leczenia początkowego.</p> <p>Wybór leków dodawanych do metforminy opiera się na preferencjach pacjenta i cechach klinicznych. Ważne cechy kliniczne obejmują obecność chorób współistniejących, ryzyko hipoglikemii i przyrostu masy ciała; a także bezpieczeństwo, tolerancję i koszty. Intensyfikacja leczenia poza podwójną terapią w celu utrzymania docelowych wartości glukozy wymaga uwzględnienia wpływu efektów ubocznych leków na choroby współistniejące, a także obciążenia związane z leczeniem i kosztami.</p> <p>Współwystępująca choroba sercowo-naczyniowa (CVD) jest silnym wskazaniem do leczenia agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2</p> <p>U osób wysokiego ryzyka decyzja o leczeniu za pomocą agonisty receptora GLP-1 lub inhibitorem SGLT-2 w celu redukcji wystąpienia poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, śmierci z powodów sercowo-naczyniowych lub nasilenia przewlekłej choroby nerek powinna być rozważana niezależnie od początkowej wartości HbA1c lub indywidualnej docelowej wartości HbA1c.</p> <p>Rekomendacje dla inhibitorów SGLT-2</p> <p>Dla pacjentów z/lub bez rozpoznanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej ale z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową (frakcja wyrzutowa <45%) lub przewlekłą chorobą nerek (eGFR 30 do ≤60 ml min⁻¹ [1,73 m]⁻² lub UACR> 30 mg / g, szczególnie UACR> 300 mg / g), poziom dowodów na uzyskanie korzyści jest największy w przypadku inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 są zalecane u pacjentów z niewydolnością serca, szczególnie z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i śmierci z powodów sercowo-naczyniowych.</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT-2 w celu zapobiegania progresji przewlekłej choroby nerek, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego i śmierci z powodów sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Pacjenci z owrzodzeniami stopy lub wysokim ryzykiem amputacji leczeni inhibitorami SGLT-2 powinni być tylko po ostrożnym rozważeniu ryzyka i korzyści, przy równoczesnej edukacji w zakresie pielęgnacji stopy i zapobiegania amputacji.</p> <p>W wytycznych przytoczono m.in. wyniki badań CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) i CREDENCE (The Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation). Wyniki CANVAS wskazały na większe ryzyko amputacji u pacjentów przyjmujących kanagliflozynę w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Natomiast w badaniu CREDENCE mimo, że całkowite ryzyko amputacji było wyższe niż w innych badaniach obejmujących inhibitory SGLT-2, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupą przyjmującą kanagliflozynę 100 mg, a grupą placebo (HR 1,11, 95% CI 0,79, 1,56). Może to wynikać z zastosowanej strategii ograniczenia ryzyka, tj. wykluczenia w czasie 12-miesięcznego skriningu pacjentów z amputacją spowodowaną urazem traumatycznym, pacjentów z czynną stopą cukrzycową, zapaleniem kości i szpiku, zgorzelą lub krytycznym niedokrwieniem kończyny dolnej w ciągu 6 miesięcy skriningu oraz przerywania terapii w przypadku pojawienia się któregośkolwiek z powyższych zdarzeń, przy ostrożnym rozważeniu indywidualnego ryzyka i korzyści przed ponownym włączeniem kanagliflozyny.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> ADA i EASD</p> |
| <p>ADA 2021 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Farmakologiczne podejście do leczenia glikemii – standardy opieki medycznej w cukrzycy</u></p> <p><u>Terapia farmakologiczna cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 ze stwierdzoną miażdżycową chorobą serca i naczyń lub wskaźnikami wysokiego ryzyka, ustaloną chorobą nerek lub niewydolnością serca, rekomendowane jest stosowanie inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1, z potwierdzonym pozytywnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy jako część schematu leczenia obniżającego poziom glukozy z uwzględnieniem czynników specyficznych dla pacjenta. (siła zaleceń A)</p> <p>Wyniki licznych badań randomizowanych wskazują na statystycznie istotnie niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych inhibitorami SGLT-2 (empagliflozyną, kanagliflozyną, dapagliflozyną) lub GLP-1 RA (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd). Przełożeniem wyników badań klinicznych na praktykę kliniczną jest stosowanie tych leków preferencyjnie u pacjentów z cukrzycą typu drugiego i stwierdzoną miażdżycową chorobą serca i naczyń (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) lub wskaźnikami wysokiego ryzyka ASCVD.</p> <p>W badaniach dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego wszystkie powyższe leki, empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd, wywierały pozytywny efekt przy przewlekłej chorobie nerek, podczas gdy badania ukierunkowane na funkcje nerek wykazały korzyści ze stosowania specyficznych inhibitorów SGLT-2.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> jak przy PTD 2020 <i>Źródło finansowania:</i> ADA</p> |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje |
|---|---|
| <p>AACE/ACE 2020 (USA) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Konsensus dotyczący kompleksowego algorytmu leczenia cukrzycy typu 2</u></p> <p>Wybór terapii zależy od stanu układu sercowo-naczyniowego, naczyniowo-mózgowego i nerek u pacjenta. Zwykle wymagana jest terapia skojarzona, która powinna obejmować leki o uzupełniających się mechanizmach działania. Leczenia początkowe: u pacjentów z cukrzycą o niedawnym początku lub łagodną hiperglikemią (HbA_{1c} <7,5%) zaleca się modyfikację stylu życia i metforminę.</p> <p>U pacjentów z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i / lub przewlekłą chorobą nerek preferuje się agonistów receptora GLP-1 i inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach w przypadku takich chorób. Inne akceptowalne alternatywy dla metforminy w terapii początkowej obejmują inhibitory DPP-4 i tiazolidynodion, inhibitor alfa-glukozydazy, sulfonilomocznik w monoterapii dla wybranych pacjentów</p> <p>Etap II (HbA_{1c} ≥7,5%-9,0% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. monoterapii): terapia skojarzona: jeśli początkowe leczenie metforminą nie utrzymuje HbA_{1c} poniżej indywidualnie ustalonego progu, należy rozważyć terapię skojarzoną metforminy (jeśli nie jest przeciwwskazana) i innego leku w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, DPP-4, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy.</p> <p>U pacjentów z nietolerancją metforminy należy rozważyć zastosowanie dwóch leków o uzupełniających się mechanizmach działania z różnych klas. Do leczenia cukrzycy dostępne są kombinacje leków doustnych o ustalonej dawce (pojedyncza tabletką), w tym metformina i / lub inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, tiazolidynodion i sulfonilomocznik. Dostępne są również kombinacje agonistów receptora GLP-1 i insuliny podstawowej o ustalonych proporcjach.</p> <p>Etap III (HbA_{1c} ≥7,5% lub nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii podwójnej): terapia trójlekowa (terapia dwulekowa (jak powyżej) + w kolejności od najbardziej rekomendowanego: GLP-1, SGLT-2, tiazolidynodion, sulfonilomocznik/glinidy, insulina bazowa, DPP-4, kolesewelam, bromokryptyna, inhibitor alfa-glukozydazy).</p> <p>Etap IV (HbA_{1c} >9,0%; nieosiągnięcie docelowego poziomu glikemii po 3 mies. terapii trójlekowej) – należy dołączyć lub zintensyfikować insulinoterapię. W przypadku chorych objawowych największą korzyść przyniesie dodanie insuliny a w przypadku chorych bezobjawowych można rozpocząć terapię od maksymalnych dawek terapii dwu- lub trójlekowych.</p> <p>Gdy leczenie insuliną staje się konieczne, należy rozpocząć terapię od insuliny bazalnej w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi lekami.</p> <p>Profil bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2: ryzyko hipoglikemii – neutralne; waga – utrata; nerki / układ moczowopłciowy: niewskazane w przypadku eGFR <45 mL/min/1,73 m²; kanagliflozyna wskazana w przypadku eGFR ≥30 mL/min/1,73 m² u pacjentów przewlekłą chorobą nerek (PChN) w stadium 3 i albuminurią; zakażenia grzybicze narządów płciowych; potencjalne korzyści w PChN; wpływ na kości – neutralny; kwasica ketonowa – może zachodzić w sytuacjach stresu.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p> |
| <p>NICE 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: brak informacji</p> | <p><u>Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych</u></p> <p>Leczenie inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) może być właściwe dla niektórych chorych, jeśli metformina jest przeciwwskazana lub nie jest tolerowana.</p> <p>W wytycznych wskazano na następujące zalecenia MHRA dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dla kanagliflozyny: wzrost ryzyka amputacji kończyny dolnej w czasie stosowania inhibitorów SGLT-2; - wszystkie inhibitory SGLT-2 – wzrost ryzyka kwasicy ketonowej w trakcie stosowania inhibitorów SGLT-2. <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji <i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p> |
| <p>ADS 2020 (Australia) Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p>Terapią pierwszej linii jest metformina, a gdy jest przeciwwskazana/nietolerowana, wytyczne zalecają sulfonilomocznik, insulinę i rzadziej stosowane: akarboza lub inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion.</p> <p>Jeżeli docelowy poziom HbA_{1c} nie zostanie osiągnięty po 3 miesiącach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Druga linia leczenia: przy wyborze leku drugiego rzutu należy kierować się względami klinicznymi (obecność lub wysokie ryzyko choroby układu krążenia, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek, hipoglikemii), profilem działań niepożądanych, przeciwwskazaniami i kosztami. Zalecane są inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4, sulfonilomocznik, GLP-1, alternatywnie insulina i rzadziej stosowane akarboza lub tiazolidynodion. • Trzecia linia leczenia: należy podać dodatkowy lek doustny lub GLP-1 lub insulinę. Przy wyborze leku trzeciego rzutu należy kierować się względami klinicznymi, jak powyżej. Uwaga: kombinacje niezatwierdzone przez PBS obejmują GLP-1 z SGLT-2 lub GLP-1 z insuliną. Należy rozważyć odstawienie jakiegokolwiek leku drugiej linii, który nie zmniejszył HbA_{1c} o ≥0,5% po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozaglikemiczne. Zalecane leki jak przy drugiej linii leczenia. <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jeśli stosujesz metforminę + sulfonilomocznik + DPP-4, rozważ dodanie SGLT-2 lub zamianę DPP-4 na GLP-1 lub SGLT-2. - Jeśli stosujesz metforminę + DPP-4 + SGLT-2, rozważ dodanie sulfonilomocznika lub insuliny. |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|---|--|
| | <p>- Jeśli stosujesz GLP-1 (eksenatyd), rozważ dodanie insuliny.</p> <p>- Jeśli stosujesz insulinę podstawową, rozważ dodanie SGLT-2 i GLP-1 lub insuliny w bolusie.</p> <p>- Rozważ przerwanie leczenia trzeciego rzutu, który nie zmniejszył HbA1c o $\geq 0,5\%$ po 3 miesiącach, chyba że jest to wskazane ze względu na korzyści pozagł kemiczne.</p> <p>W przypadku pacjentów z dużym ryzykiem / rozpoznaną CVD badania wykazały poprawę poważnych niepożądanych sercowo-naczyniowych punktów końcowych i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HF) / HF podczas stosowania SGLT-2, GLP-1 oraz metforminy.</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i> brak informacji</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> brak informacji</p> | | | | | | |
| <p>RACGP 2020 (Australia)</p> | <p>Z uwagi na to, że autorzy przywołują wytyczne Diabetes Canada 2018 (uwzględnione poniżej), odstąpiono od ich przedstawienia.</p> | | | | | | |
| <p>DC 2018 (Kanada)</p> <p>Konflikt interesów: przedstawiono informacje</p> | <p><u>Leczenie osób z cukrzycą typu 2</u></p> <p>U dorosłych chorych bez choroby sercowo-naczyniowej, u których nie osiągnięto celu glikemicznego, zaleca się rozważenie dodania leku inkretynowego (inh bitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1) i/lub inhibitora SGLT-2 jako uzupełnienie terapii lekami pobudzającymi wydzielanie insuliny, insuliną i pochodnymi tiazolidynodionu w celu poprawy kontroli glikemii w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała (A, 1A).</p> <p>chorych z dekomensacją metaboliczną (np. znaczna hiperglikemia, ketoza lub niezamierzona utrata masy ciała) należy zastosować terapię insuliną (D, konsensus).</p> <p>W przypadku braku osiągnięcia celu glikemicznego podczas terapii bez insuliny należy rozważyć leczenie insuliną bazową w przypadku, gdy priorytetami są: zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii i/lub przyrostu masy ciała (B, 2).</p> <p>U dorosłych chorych leczonych insuliną należy dostosować dawki i/lub dodać kolejny lek (lub kolejne leki) przeciwhiperglikemiczne (doustne lub insulinę bolus), jeśli nie zostały osiągnięte cele glikemiczne (D, konsensus):</p> <ul style="list-style-type: none"> - dodanie agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem leczenia insuliną bolus lub intensyfikacją leczenia insuliną w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z pojedynczym lub wielokrotnym podawaniem insuliny bolus (C, 3); - dodanie inhibitora SGLT-2 w celu poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, a także zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (A, 1A); - dodanie inhibitora DPP-4 w celu poprawy kontroli glikemii bez przyrostu masy ciała lub zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii w porównaniu z dodaniem insuliny (A, 1A). <p>W przypadku dodania insuliny bolus do leków przeciwhiperglikemicznych można użyć analogów szybko działających zamiast insuliny krótko działającej w celu poprawy kontroli glikemii (B, 2).</p> <p>Stosowanie metforminy, leków zwiększających wydzielanie insuliny i inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane podczas ostrych chorób utrudniających przyjmowanie doustne lub podczas odwodnienia (D, konsensus).</p> <p>Stosowanie inhibitorów SGLT-2 powinno być czasowo wstrzymane przed poważnym zabiegiem chirurgicznym oraz podczas ostrych infekcji i poważnych chorób w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej (D, konsensus).</p> <p>U chorych z nadwagą lub otyłością można rozważyć zastosowanie leków kontrolujących wagę w celu promowania utraty wagi i poprawy kontroli glikemii (A, 1A dla liraglutylu i orlistatu).</p> <p>U chorych z nadwagą lub otyłością przy wyborze farmakoterapii należy wziąć pod uwagę wpływ leków przeciwhiperglikemicznych na masę ciała (D, konsensus).</p> <p>U chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego, u których nie można osiągnąć docelowych wartości glikemii przy zastosowaniu istniejących leków przeciwhiperglikemicznych i przy eGFR > 30 ml / min / 1,73 m², w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych należy dodać lek przeciwhiperglikemiczny o udowodnionej skuteczności (A, 1A dla empagliflozyny i liraglutylu; C, 2 dla kanagliflozyny). Zaleca się też u tych chorych inh bitor SGLT-2 z wykazaną redukcją hospitalizacji z powodu niewydolności serca w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu zawału serca (B, 2 dla empagliflozyny; C, 2 dla kanagliflozyny) a także inhibitor SGLT-2 o udowodnionych korzyściach dla nerek w celu zmniejszenia ryzyka progresji nefropatii (B, 2 dla empagliflozyny; C, 3 dla kanagliflozyny).</p> <p><i>Siła zaleceń i jakość dowodów:</i></p> <table border="1" data-bbox="363 1776 1449 2022"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1776 467 1832">Siła zaleceń</th> <th colspan="2" data-bbox="467 1776 1449 1832">Jakość dowodów (badania diagnostyczne)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1832 467 2022">A</td> <td data-bbox="467 1832 603 2022">1</td> <td data-bbox="603 1832 1449 2022"> a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyn ku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanych) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia </td> </tr> </tbody> </table> | Siła zaleceń | Jakość dowodów (badania diagnostyczne) | | A | 1 | a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyn ku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanych) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia |
| Siła zaleceń | Jakość dowodów (badania diagnostyczne) | | | | | | |
| A | 1 | a) Niezależna interpretacja wyników badań (bez znajomości wyn ku diagnostycznego lub złotego standardu) b) Niezależna interpretacja standardu diagnostycznego (bez znajomości wyniku badania) c) Wybór osób podejrzanych (ale nieznanych) mających zaburzenie d) Powtarzalny opis zarówno testu, jak i standardu diagnostycznego e) Co najmniej 50 pacjentów z zaburzeniem i 50 pacjentów bez zaburzenia | | | | | |

| Organizacja, rok (kraj/region) | Rekomendowane interwencje | | |
|--------------------------------|---------------------------|--|--|
| | B | 2 | Spełnia 4 kryteria z poziomu 1 |
| | C | 3 | Spełnia 4 kryteria z poziomu 1 |
| | D | 4 lub konsensus | Spełnia 1 lub 2 kryteria z poziomu 1 |
| | Siła zaleceń | Jakość dowodów (badania dotyczące leczenia i zapobiegania) | |
| | A | 1A | Systematyczny przegląd lub metaanaliza wysokiej jakości RCT a) kompleksowe wyszukiwanie dowodów b) autorzy unikali stronniczości przy wyborze artykułów do włączenia c) autorzy ocenili każdy artykuł pod względem ważności d) jasne wnioski poparte danymi i odpowiednimi analizami LUB odpowiednio zaprojektowane RCT z wystarczającą mocą, aby odpowiedzieć na pytanie postawione przez badaczy a) pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych b) kontynuacja co najmniej w 80% zakończona c) pacjenci i badacze byli zaślepieni na leczenie e) wie kość próby była wystarczająco duża, aby wykryć wynik zainteresowania |
| | A | 1B | nierandomizowane badanie kliniczne lub badanie kohortowe z niepodważalnymi wynikami |
| | B | 2 | RCT lub systematyczny przegląd, który nie spełnia kryteriów poziomu 1 |
| | C | 3 | Badanie kliniczne bez randomizacji lub badanie kohortowe; systematyczny przegląd lub metaanaliza badań poziomu 3 |
| | D | 4 | Inne |
| Źródło finansowania: brak | | | |

AACE – American Association of Clinical Endocrinologists; ACE – American College of Endocrinology; ACP – American College of Physicians; ACS – ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*); ADA – American Diabetes Association; ADS – Australian Diabetes Society; BMI – indeks masy ciała (ang. *body mass index*); ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; CV – układ sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*); CVD – choroby układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); DC – Diabetes Canada; DPP-4 – inh bitor dipeptydylopeptydazy; EASD – European Association for the Study of Diabetes; eGFR – oszacowana wie kość przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ESC – European Society of Cardiology; GLP-1 – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*); HbA1c – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); IDF – International Diabetes Federation; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; insulina NPH – insulina izofanowa (ang. *neutral protamin Hagedorn*); PPAR – receptory aktywowane przez proliferatory peroksyosomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*); PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); SGLT-2 – inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy (ang. *sodium-glucose co-transporter-2*); SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (ang. *urinary albumin-to-creatinine ratio*); WHO – World Health Organization

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię jednego eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

| Pytanie | | Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii |
|--|--|---|
| Leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię | Aktualnie stosowane technologie medyczne | <p><i> pochodne sulfonilomocznika pioglitazon Inhibitor DPP-4 (dipeptydylo- peptydazy typu 4) agoniści receptora dla GLP-1 inhibitory SGLT-2 insulina (zazwyczaj bazowa) akarboza</i></p> |
| | Technologia najtańsza | <i> pochodne sulfonilomocznika</i> |
| | Technologia najskuteczniejsza | <i>agoniści receptora dla GLP-1 insulina (zazwyczaj bazowa)</i> |

| Pytanie | Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii |
|---|---|
| <p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p> | <p>Zdecydowanie tak. Są to osoby, u których cukrzyca współistnieje z przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca i chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (w tych grupach wykazano największe korzyści).</p> <p>W przypadku kanagliflozyny w badaniu CREDENCE uzyskano zahamowanie progresji przewlekłej choroby nerek u pacjentów w stadium G3a i G3b niewydolności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²), co może odroczyć w czasie konieczność terapii nerkozastępczej. W oparciu o wyniki tego badania kanagliflozyna ma zarejestrowane w chpl wskazanie do leczenia pacjentów z niewydolnością nerek w stadium G3a i G3b (w tym drugim przypadku przy współistnieniu jawnego białkomoczu). Dodatkowo, pacjenci ci będący z definicji pacjentami bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, także odnieśli korzyści kardiologiczne. Zresztą zbliżone efekty uzyskano w przypadku dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD.</p> <p>W badaniu CANVAS kanagliflozyna u osób z jawną chorobą sercowo-naczyniową (większość) lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zmniejszała znamienne ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i/lub udar mózgu niezakończony zgonem). Uzyskano też znamiennej redukcję (o 33%) ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca. Warto zauważyć, że prawie ¾ pacjentów było leczone metforminą, połowa pochodną sulfonilomocznika i połowa insuliną (która nie jest objęta tym wnioskiem). We wszystkich tych grupach uzyskano zbliżone efekty terapii kanagliflozyną. W pozostałych badaniach bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego flozyn uzyskano zbliżone efekty (jedynym wyjątkiem okazała się być ertugliflozyna, dla której nie wykazano znamienych korzyści, z wyjątkiem redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca), a różnice wydają się być spowodowane różnicami w charakterystyce populacji włączonych do tych badań. W badaniach dedykowanych pacjentom z cukrzycą i bez cukrzycy oraz niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową, zarówno dpa-, jak też empagliflozyna wykazywały się wyjątkową skutecznością wysoce znamienne redukując ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonu sercowo-naczyniowego w tych populacjach. Ja sam też inicjuję terapię inhibitorami SGLT-2 u osób z niewydolnością serca nawet przy odsetku hemoglobiny glikowanej spełniającym kryteria dobrej kontroli glikemii.</p> <p>Trzecią grupą pacjentów, którzy odnieśli korzyści przy okazji terapii inhibitorami SGLT-2, są pacjenci ze stłuszczeniem wątroby. Leki te zmniejszają zawartość lipidów w hepatocytach poprawiając funkcję wątroby i prowadząc do zmniejszenia aktywności aminotransferaz alaninowej i asparaginowej. Trwają obecnie badania nad stosowaniem flozyn w tej populacji pacjentów (a wśród osób z cukrzycą typu 2 odsetek pacjentów ze stłuszczeniem wątroby może przekraczać 70%).</p> |
| <p>Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</p> | <p>Na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych, jak też badań rejestrowych i nieoczekiwanego wzrostu ryzyka złamań i amputacji kończyn dolnych można przypuszczać, że pacjenci z zaawansowaną miażdżycą kończyn dolnych jak też osteoporozą mogą nie tylko nie odnieść korzyści z terapii inhibitorami SGLT-2, ale też być narażeni na ten niepożądany skutek uboczny.</p> <p>Drugą grupą osób, w której korzyści mogą być wątpliwe są pacjenci w wieku ≥ 75 lat, u których ze względu na diurezę osmotyczną i zaburzoną funkcję ośrodka pragnienia w podwzgórze może dojść do hipowolemii wraz z jej negatywnymi skutkami (omdlenia, czy też – w bardzo rzadkich, jednostkowych przypadkach – ostra przednerkowa niewydolność nerek). U takich pacjentów celowość zastosowania inhibitorów SGLT-2 należy oceniać indywidualnie</p> |
| <p>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją leku Invokana w omawianym wskazaniu</p> | <p>Potencjalnym problemem może być niewłaściwa interpretacja wskazań refundacyjnych, np. brak jasno określonego pojęcia „niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy”. Według najnowszych zaleceń Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2021 r. cele HbA1c są różne dla różnych grup pacjentów, w zależności od wieku, czasu trwania cukrzycy czy chorób współistniejących. W przypadku pacjentów leczonych metforminą w monoterapii, chorujących poniżej 5 lat, takim progiem odcięcia jest odsetek HbA1c 6,5%, a u chorujących dłużej 7,0%. Z drugiej strony, w oparciu o wyniki badań sercowo-naczyniowych z użyciem flozyn, PTD rekomenduje inicjację farmakoterapii cukrzycy typu 2 od razu od 2 różnych leków (metformina + flozyna/agonista receptora GLP-1) u chorych z jawną chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek. Flozyny mają udokumentowaną skuteczność w tych wszystkich sytuacjach klinicznych. Także eksperci ADA (American Diabetes Association) i EASD (European Association for the Study of Diabetes) w najnowszej aktualizacji zaleceń leczenia cukrzycy typu 2 (2020 r.) zalecają stosowanie u pacjentów z jawną chorobą sercowo-naczyniową lub przy bardzo wysokim jej ryzyku, a także u pacjentów z niewydolnością serca, stosowanie inhibitorów SGLT-2 niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej. W związku z tym wydaje się, że pole do nadużyć w tym przypadku nie jest duże.</p> |
| <p>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p> | <p>Potencjalnym problemem może być znaczący wzrost kosztów refundacji (aczkolwiek przypuszczam, że producenci byłiby skłonni zredukować cenę w obliczu wzrostu sprzedaży).</p> <p>Mechanizmami kompensującymi ten wysoce prawdopodobny wzrost mogą być:</p> <ol style="list-style-type: none"> Spadek częstości hospitalizacji z powodu incydentów sercowo-naczyniowych Spadek częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja tego ryzyka o połowę oznacza ok. 30.000 mniej hospitalizacji z tej przyczyny) |

| Pytanie | Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii |
|---|---|
| | <p>c. Odroczenie czasu inicjacji insulinoterapii, ogólny spadek częstości stosowania insuliny, a u pacjentów już leczonych insuliną, redukcja jej dawki (a nawet – u części z nich – całkowite jej odstawienie)</p> <p>d. Spadek liczby pacjentów rozwijających schyłkową niewydolność nerek i wymagających terapii nerkozastępczej</p> |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | <p>po pochodne sulfonilomocznika: zwiększają ryzyko hipoglikemii, mogą powodować przyrost masy ciała, w stosunku do metforminy zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (z wyjątkiem gliklazydu, który w krajach takich jak np. Kanada, czy RPA jest jedyną dopuszczoną do obrotu pochodną sulfonilo-mocznika)</p> <p>pioglitazon: zwiększa ryzyko wystąpienia lub nasilenia objawów niewydolności serca, powoduje przyrost masy ciała</p> <p>inhibitory DPP-4: wysoka cena, brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, zwiększone ryzyko niewydolności serca w przypadku saksagliptyny i alogliptyny</p> <p>agoniści receptora GLP-1: relatywnie wysoka cena (nawet w przypadku refundacji miesięczny koszt terapii dla pacjenta przekracza 100 PLN za miesięczną terapię), lek w iniekcji, wysoki koszt refundacji</p> <p>insulina (zazwyczaj bazowa): przyrost masy ciała, zwiększone ryzyko ciężkich hipoglikemii, które mogą prowadzić do negatywnych skutków zdrowotnych, wysokie koszty refundacji dla Płatnika (NFZ), zwłaszcza długodziałających analogów. Ponadto jest to lek w iniekcji (co najmniej 1 x na dobę)</p> <p>inhibitory SGLT-2: podwyższone ryzyko grzybiczych infekcji urogenitalnych, relatywnie wysoka cena dla pacjenta przy braku refundacji (zazwyczaj >100 PLN za miesięczną terapię)</p> <p>akarboza: niska skuteczność terapeutyczna, częste objawy niepożądane, w jedynym prospektywnym badaniu wpływu na incydenty sercowo-naczyniowe nie wykazano redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego</p> |
| Inne uwagi | <p>W ostatnich latach nastąpiła istotna zmiana paradygmatu leczenia cukrzycy w kierunku spersonalizowanej medycyny biorącej pod uwagę cały szereg czynników składających się na profil pacjenta:</p> <p>Wiek (oczekiwany czas przeżycia)</p> <p>Płeć</p> <p>Czas trwania cukrzycy oraz jej typ</p> <p>Masa ciała (preferowanie leków redukujących masę ciała lub przynajmniej neutralnych, zwłaszcza u osób z otyłością) – w tym kontekście inhibitory SGLT-2, a szczególnie agoniści receptora GLP-1 (ale za znacząco wyższą cenę) wykazują się korzyściami, w przeciwieństwie do insuliny, pioglitazonu, czy pochodnych sulfonilomocznika.</p> <p>Obecność chorób współistniejących, szczególnie chorób sercowo-naczyniowych na tle miażdżycy, niewydolności serca i przewlekłej choroby nerek i dobór leków w oparciu o profil ryzyka sercowo-naczyniowego – w tym kontekście najszerszy zakres wskazań mają floszyny (korzyści obejmują te wszystkie trzy wskazania)</p> <p>Ryzyko hipoglikemii (preferencja leków o niskim ryzyku wywołania hipoglikemii – w tym kontekście insulina i pochodne sulfonilomocznika działają najmniej korzystnie)</p> <p>Środki finansowe – dla pacjenta (jak też Płatnika) najwyższą cenę mają agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 wiążą się dla pacjenta zazwyczaj z wyższym kosztem niż insulina, ale dla płatnika, przy stosowaniu przez pacjenta ok. 50 j na dobę koszt refundacji jest zbliżony.</p> <p>Ryzyko działań niepożądanych</p> <p>Jak widać obecnie obserwuje się odchodzenie od glukocentryczności i przeniesienie ciężaru na modyfikację czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w połączeniu z bezpieczeństwem terapii. Inhibitory SGLT-2 bardzo dobrze wpisują się w ten model, gdyż wpływają korzystnie na masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego, mają znikome ryzyko wywołania hipoglikemii, a nawet – co ciekawe – w połączeniu z insulinoterapią rzadziej obserwowano ciężkie hipoglikemie niż przy monoterapii insuliną (także w cukrzycy typu 1). Dodatkowo inhibitory SGLT-2 obniżają stężenie triglicerydów, redukują stłuszczenie wątroby, zmniejszają sztywność naczyń, dzięki czemu redukują ryzyko rozwoju zaawansowanych powikłań cukrzycy mających bardzo istotny udział w kosztach jej leczenia.</p> |

3.4.3. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów z prośbą o opinię – Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 13. Opinia Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków

| Pytanie | Anna Śliwińska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków |
|---|--|
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Ozempic, (semaglutidum) w omawianym wskazaniu | Nie przewiduję |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | Grupą pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyść ze stosowania ocenianej technologii są wszyscy z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą, zwłaszcza osoby zagrożone powikłaniami sercowo-naczyniowymi, gdyż oceniana technologia działa kardioprotekcyjnie. |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii | Wydaje się, że nie ma takiej grupy chorych, która nie odniosłaby korzyści z leczenia ocenianą technologią. Jak najszerszy dostęp do tej technologii przyniosłby wielu chorym na cukrzycę typu 2 wymierne korzyści zdrowotne w postaci odpowiedniego wyrównania glikemii oraz zapobiegania powikłaniom, zwłaszcza sercowo-naczyniowym, a tym samym zapewniłby produktywność i samodzielność na dłużej. |
| Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii. | Nie dostrzegam problemów. Nie odnotowaliśmy dotychczas skarg lub negatywnych uwag dotyczących przyjmowania tego preparatu. Zgłaszano jedynie zażalenia na ograniczenie możliwości korzystania z refundowanego leczenia w związku z bardzo zawężonym obecnie kryterium refundacyjnym. Ponadto sposób zażywania (tabletki 1 raz na dobę przed pierwszym posiłkiem) jest wygodny i nie stwarza problemów ani ograniczeń w życiu codziennym pacjentów. |
| Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia | Aktualnie wskazania refundacyjne leczenia canagliflozyną są bardzo wąskie – obejmują niewielką grupę pacjentów, co budzi niezadowolenie chorych. Wyklucza się pacjentów, którzy mogliby odnieść realne korzyści z omawianej technologii. Inne, bardziej podstawowe opcje leczenia starego typu nie zapewniają optymalnej kontroli cukrzycy przed włączeniem insuliny, przyczyniając się do rozwoju powikłań, a także zmniejszenia komfortu życia i funkcjonowania z chorobą przewlekłą. |
| Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu | Wskazaniem jest umożliwienie dostępu do omawianej technologii dla pacjentów na wcześniejszym etapie choroby, gdyż silnie ochrania ona układ sercowo-naczyniowy pacjentów z cukrzycą typu 2, często narażonych na powikłania kardiologiczne. Rozszerzenie refundacji zapewniłoby równy dostęp do tej terapii, a tym samym spowodowałoby oszczędności dla budżetu państwa w postaci zmniejszenia liczby hospitalizacji, wdrażania zaawansowanego leczenia, absencji chorobowych, niezdolności do pracy, utraty samodzielności itd. |
| Inne uwagi | - |

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdrowia poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym wnioskowaną populację pacjentów⁶ są:

- inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza⁷;
- flozyny⁸ – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna;
- antagoniści GLP-1⁹ – dulaglutyd i semaglutyd;
- pochodne sulfonylomocznika – gliklazyd, glimepidyd, glipizyd;

⁶ leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny

⁷ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca

⁸ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość

⁹ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu

- biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina¹⁰;
- hormony trzustki – glukagon;

Szczegółowe dane dotyczące produktów leczniczych objętych refundacją w zbliżonym wskazaniu do technologii wnioskowanej przedstawiono w załączniku 15.2. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące refundowanych flozyn.

Tabela 14. Refundowane flozyny

| 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny | | | | | | | |
|--|----------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|------------|--------------|
| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
| Jardiance, tabl. powł., 10 mg | 28 szt. | 05909991138509 | 146,99 | 154,34 | 166,26 | 30% | 54,00 |
| Invokana, tabl. powł., 100 mg | 30 szt. | 05909991096106 | 160,38 | 168,40 | 178,14 | 30% | 60,24 |
| Forxiga, tabl. powł., 10 mg | 30 szt. | 05909990975884 | 153,90 | 161,60 | 178,14 | 30% | 53,44 |

Z danych uzyskanych od NFZ za I poł. 2020 r. wynika, iż liczebność populacji, u której zrefundowano co najmniej jeden produkt leczniczy z grupy limitowej 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, wyniosła 36 414 (szczegóły 3.3). Z kolei kanagliflozyna w 2019 r i I poł. 2020 r. została zrefundowana odpowiednio u 2 431 i 3 812 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że dane sprzedażowe wskazują, że sprzedaż ww. leków nadal rośnie, zatem ich udziały nie uległy stabilizacji.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|--|---|------------------------------------|
| <p>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 agonistą PPAR-γ;</p> <p>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 agonistów receptora PPAR-γ.</p> | <p>Wnioskowane wskazanie oznacza, iż produkt leczniczy Invokana będzie włączany do terapii chorych stosujących już leczenie hipoglikemizujące (inne niż insulina) (...). Polskie 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 zastosowaniu MET w terapii skojarzonej z: inhibitorami SGLT-2; agonistą receptora GLP-1; inhibitorami DPP-4; pochodnymi sulfonilomocznika; agonistą PPAR-γ. (...)</p> <p>W kolejnym etapie leczenia (...) polskie wytyczne PTD 2020 wskazują że należy rozpocząć leczenie trójlekowe z zastosowaniem MET (najczęściej) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z wcześniejszego etapu leczenia lub z akarbozą. W III etapie wytyczne PTD 2020 zalecają zastosowanie insuliny bazowej + MET i/lub leku z wcześniejszego etapu leczenia. (...)</p> <p>Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych, w Polsce, w ramach Wykazu leków refundowanych finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy są: metformina, pochodne sulfonilomocznika (gliklazyd, glimepiryd, glipizyd), inhibitory α-glukozydazy (akarboza), insulinoterapia. W zawężonych wskazaniach refundowane są w Polsce inhibitory SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna) oraz agonści receptora GLP-1 (dulaglutyd, semaglutyd) . Leki te refundowane są obecnie w populacji która nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy (tj. w ramach terapii trójlekowej u chorych z HbA1c ≥8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Według danych przedstawionych w raporcie NFZ, w przypadku terapii dwulekowej najczęściej stosowana jest w Polsce w leczeniu cukrzycy terapia MET w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (0,52 miliona chorych). W przypadku terapii trójlekowej najczęściej podawane schematy obejmowały MET + pochodne sulfonilomocznika + insulinę (0,08 miliona chorych) oraz MET + pochodne sulfonilomocznika + akarbozę (0,03 miliona chorych) [NFZ 2019]. (...)</p> <p>W związku z powyższym, jako komparatory dla wnioskowanej interwencji należy przede wszystkim rozpatrzyć terapie z zastosowaniem refundowanych, najczęściej stosowanych technologii medycznych tj.:</p> <p>dla terapii dwulekowej KAN + MET – terapię MET i SU;</p> <p>dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – terapię MET + SU + akarboza/insulina.</p> | <p>Komentarz/ uwagi pod tabelą</p> |

¹⁰ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca; zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy

| Komparator | Uzasadnienie wnioskodawcy | Ocena wyboru wg analityków Agencji |
|------------|--|------------------------------------|
| | <p><i>Jednakże, do komparatorów należy zaliczyć także pozostałe substancje lecznicze obecnie nierefundowane w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej a zalecane do stosowania w wytycznych klinicznych, z grupy pochodnych sulfonilomocznika (glikwidon), inhibitorów SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna), inhibitorów DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna), agonistów receptora GLP-1 (np. eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd), czy agonistów PPAR-γ (pioglitazon), które mogą znaleźć się w schemacie terapeutycznym, obok leków refundowanych.</i></p> <p><i>Spośród schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych, niezasadne zdaje się wskazanie jako komparatora dla KAN leczenia insuliną + MET (lub innym lekiem przeciwcukrzycowym). Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii lek przeciwcukrzycowy + insulina w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii dwulekowej konieczna byłaby zamiana insuliny na lek doustny a w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii trójlekowej, konieczna byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki doustne. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego niż w przypadku chęci kontynuacji terapii MET i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub kontynuacją terapii MET + SU i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub insuliny. (...)</i></p> | |

Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, gdyż obejmują terapie z zastosowaniem refundowanych, najczęściej stosowanych technologii medycznych. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę, iż Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Analitycy Agencji uważają wybrane komparatory za wystarczające dla oceny proponowanej technologii medycznej, a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście, aczkolwiek nie wyczerpują one wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły rozdz. 12).

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej kanagliflozyny (KAN) w populacji dorosłych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować KAN w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny¹¹:

- **dla terapii skojarzonej dwulekowej** populacja docelowa ma obejmować chorych bez względu na poziom HbA1c (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe,
- **dla terapii skojarzonej trójlekowej** populacja docelowa ma obejmować chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.¹²

Wnioskowaną interwencję zawężono do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej schematów tj. KAN z metforminą (MET) oraz KAN + MET + pochodne sulfonilomocznika (SU). Jako technologie alternatywne wskazano:

- **dla terapii dwulekowej KAN + MET** – metformina w skojarzeniu z SU, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą 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: SU, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR-γ.

¹¹ Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie populacji objętej refundacją. Produkt leczniczy Invokana był oceniany przez Agencję w 2018 r., wniosek dotyczył takiego samego wskazania jak obecne, opinia RP i rekomendacja Prezesa były pozytywne warunkowe, ale lek został objęty refundacją we wskazaniu zawężonym. Obecnie wszystkie flozyny są refundowane w ramach jednej grupy limitowej 251.0 w tym samym wskazaniu tj. *Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.*

¹² Z uwagi na to, że Invokana jest już refundowana w populacji stosującej terapię trójlekową z pewnymi ograniczeniami (patrz: przypis wyżej) w AKL wnioskodawcy uwzględniono populację, o którą refundacja zostanie rozszerzona.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.2.2)

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|----------------------|--|---|---|
| Populacja | <p><i>Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – dla terapii skojarzonej dwulekowej choroby bez względu na poziom HbA1c (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe; – dla terapii skojarzonej trójlekowej choroby z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. <p><i>Komentarz: dla terapii trójlekowej w przypadku nie odnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej tj. chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych.</i></p> | <p><i>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni, Chorzy rasy azjatyckiej*</i></p> | <p>W przypadku braku odnalezienia publikacji dla populacji zawężonej dla schematów trójlekowych wnioskodawca włączył badania dla szerszej populacji chorych, zatem uwzględnione dane nie odpowiadają w pełni analizowanemu problemowi decyzyjnemu (szczegóły: rozdz. 4.1.4 niniejszego opracowania).</p> |
| Interwencja | <p><i>Kanagliflozyna dawkowana zgodnie z ChPL Invokana stosowana w skojarzeniu z MET (terapia dwulekowa) lub MET + SU (terapia trójlekowa).</i></p> <p><i>Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.</i></p> <p><i>Dawkowanie i sposób podawania metforminy (MET) i SU (pochodne sulfonilomocznika), opisano szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego.</i></p> | <p><i>Inna niż wymieniona</i></p> | <p>Wnioskodawca uwzględnił jedynie najczęstsze połączenia stosowane w praktyce klinicznej. Wybrane komparatory uznano za wystarczające, a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście, aczkolwiek nie wyczerpują one wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (szczegóły rozdział 3.6).</p> <p>Należy dodatkowo zauważyć, że wniosek refundacyjny dotyczy KAN o dawce 100 mg, natomiast we włączonych badaniach dawka kanagliflozyny wynosiła 100 mg i/lub 300 mg – lek był podawany w jednej kapsułce. Wnioskodawca zakłada, że kanagliflozyna w dawce 100 mg może być stosowana tak aby osiągnąć dawkę 300 mg, tj. 3 x 100 mg.</p> |
| Komparatory** | <p><i>Dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistą receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ.</i></p> <p><i>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 agonistów PPAR-γ.</i></p> <p><i>Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego, stanowiącej integralną część raportu.</i></p> <p><i>Komentarz: w pierwszej kolejności poszukiwane będą badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję względem terapii całkowicie refundowanej w Polsce tj. terapii wielolekowej, w której wszystkie stosowane opcje terapeutyczne są w Polsce refundowane.</i></p> <p><i>W przypadku braku takich badań do analizy włączane będą badania porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję względem terapii częściowo refundowanej w Polsce (stanowiącej komparator dla analizowanej interwencji), a dodatkowo podjęta zostanie próba wykonania porównania pośredniego względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.</i></p> | <p><i>Niezgodny z założonymi</i></p> | <p>W przypadku uwzględnienia schematu KAN + SU adekwatne komparatory stanowiłyby pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z inhibitorami DPP-4, agonistą receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ.</p> |

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|---|--|--------------------|
| | <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Komentarz: próba wykonania porównania pośredniego zostanie podjęta jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.</p> | n/d | Brak |
| | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy. | n/d | Brak |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c; • FPG (stężenie glukozy w osoczu na czczo); • masa ciała i parametry składu ciała; • parametry dotyczące ciśnienia krwi, pulsu i stężenia lipidów; • jakość życia chorych; • stosowanie dodatkowych opcji terapeutycznych np. terapii ratujących; • częstość występowania hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założonymi. | Brak |
| Typ badań | <p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Komentarz: W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. terapii skojarzonej KAN. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji[^]) – w przypadku nie odnalezienia badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy.</p> <p>Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej.</p> <p>Analizy post-hoc do badań włączonych do analizy, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla wskazanych w kryteriach punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji lub wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.</p> | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. pooled analysis) | Brak |
| Inne kryteria | <p>Publikacje pełnotekstowe</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p> | Niezgodne z założonymi | Brak |

* z analizy wykluczono dane dla chorych rasy azjatyckiej, gdyż jak podkreślono w publikacji Ji 2015, część obserwowanych wyników leczenia może być odmienna od odnotowanych wśród chorych rasy kaukaskiej, ze względu na inne reakcje na terapię p/cukrzycową chorych z populacji azjatyckiej;

** kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych.

[^] Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (Pubmed), EMBASE (Ovid), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 10.07.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), Cochrane Library oraz EMBASE (Ovid) z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 15.03.2021 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikacje dot. bezpieczeństwa kanagliflozyny opublikowane po dacie złożenia wniosku: Caparotta 2021 – przegląd systematyczny badań obserwacyjnych oceniający skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2; Pelletier 2021 – przegląd systematyczny meta-analiz oceniających zdarzenia niepożądane u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących inhibitory SGLT-2; Lou 2020 – meta-analiza badań RCT badająca ryzyko złamań u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących inhibitory SGLT-2; Shi 2020 – meta-analiza badań RCT badająca ryzyko zdarzeń niepożądanych w zależności od wysokości dawki inhibitora SGLT-2 u chorych z cukrzycą typu 2.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją badające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii, w tym dwa badania dla terapii dwulekowej oraz dwa badania dla terapii trójlekowej:

- CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016) badanie porównujące KAN (w dawce 100 mg lub 300 mg) + MET vs GLI + MET;
- Bataineh 2019 badanie porównujące KAN (w dawce 300 mg) + MET vs GLI + MET;
- CANTATA-MSU¹³ (Wilding 2013) badanie porównujące KAN (w dawce 100 lub 300 mg) + MET + SU vs PLC + MET + SU;
- CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014) badanie porównujące KAN (w dawce 300 mg) + MET + SU vs SITA + MET + SU;

Dodatkowo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego KAN + MET + SU względem InsGLAR + MET + SU włączono badanie randomizowane Russel-Jones 2009, którego celem była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonylomocznika tj. glimepirydem.

Do analizy włączono również jedno obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN stosowanej w skojarzeniu z MET i/lub + GLIK.

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniono analizy *post-hoc* Davies 2017a oraz Wilding 2015. Analizę oparto na danych z 4 randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których oceniano kanagliflozynę w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET + SU lub z pioglitazonem względem placebo.

W ramach oceny bezpieczeństwa włączono badanie obserwacyjne CVD-REAL (Cavender 2018), którego celem była ocena ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej, stosujących inhibitory SGLT-2 (w tym KAN) lub inne leki obniżające stężenie glukozy. W publikacji nie przedstawiono wyników w podziale na poszczególne inhibitory SGLT-2.

Ponadto w ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badań randomizowanych CANVAS oraz CANVAS-R niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu z uwagi na to, że dotyczyły stosowania kanagliflozyny w monoterapii. Badania miały na celu ocenę ryzyka wystąpienia zgonu z powodów

¹³ Badanie dot. porównania KAN z PLC (uznanego za niewłaściwy komparator), jednak zostało włączone z uwagi na to, że pozwala na przeprowadzenie porównania pośredniego KAN + MET + SU względem InsGLAR + MET + SU.

sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN względem placebo.

Do analizy włączono ogółem 9 opracowań wtórnych: Tsapas 2020, Sharma 2018, Molugulu 2017, Zhong 2016, CADTH 2015, Mearns 2015, EUnetHTA 2014, Yang 2014 oraz Clar 2012. Celem ww. przeglądów systematycznych była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych, w tym kanagliflozyny stosowanej m.in. w terapii skojarzonej, dwu- lub trójlekowej u chorych z cukrzycą typu 2.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 3.4 oraz 7.7 AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.4 oraz 7.7)

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|
| <p>CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.</p> | <p>Wieloośrodkowe randomizowane trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem.</p> <p>Zaślepienie: pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; podwójnie zaślepienie – od 2 tyg. badania</p> <p>Liczba ośrodków: 57 ośrodków w 19 krajach, Okres obserwacji: Łącznie 104 tyg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etap główny: 0.-52. tyg.; • Etap przedłużony: 52.-104. tyg. <p>Hipoteza badawcza: non-inferiority dla pierwszorzędowego punktu końcowego, w przypadku potwierdzenia hipotezy, testowano hipotezę superiority.</p> <p>W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy superiority lub non-inferiority.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KAN (100 mg) + MET; • KAN (300 mg) + MET; • GLI + MET. <p>Leczenie wspomagające: glikemiczna terapia ratunkowa – podczas podwójnie zaślepionego etapu badania, leczenie pioglitazonem rozpoczynano u chorych, u których zastosowano maksymalną dawkę badanego leku oraz spełniali odpowiednie kryteria*</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18.-80. r.ż.; • chorzy na cukrzycę typu 2; • stężenie HbA1c wynoszące 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol); • stabilna terapia MET (≥2000 mg/dobę lub ≥1500 mg/dobę, w przypadku nietolerancji wyższych dawek) przez co najmniej 10 tyg. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzony w wywiadzie >1 epizod hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia w ciągu ostatnich 6 mies.; • stwierdzona w wywiadzie DM1; • FPG lub SMBG ≥15 mmol/l przed rozpoczęciem badania; • eGFR <55 ml/min/1,73 m² (lub <60 ml/min/1,73 m² w przypadku niższej dawki MET); • stężenie kreatyniny ≥124 μmol/l (mężczyźni) lub ≥155 μmol/l (kobiety); • stosowanie TZD w ciągu 16 tyg. przed badaniem skriningowym <p><u>Liczba pacjentów (mITT)**:</u></p> <p>KAN (100 mg) + MET: N=483 KAN (300 mg) + MET: N=485 GLI + MET: N=482</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>zmiana stężenia HbA1c w 52. tyg. badania względem wartości początkowych</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c; • zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; • masa ciała i BMI; • jednoczesna redukcja stężenia HbA1c i masy ciała względem wartości początkowych; • zmiana parametrów składu ciała względem wartości początkowych; • parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu; • parametry dotyczące stężenia lipidów i insuliny; • stosowanie leków modyfikujących stężenie lipidów; • stosowanie leków przeciwdziałających nadciśnieniu; • zastosowanie glikemicznej terapii ratunkowej. • epizody hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|
| <p>Bataineh 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p> | <p>Badanie randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Zaślepienie: brak Liczba ośrodków: 2 (Jordania, Irak) Okres obserwacji: 16 tyg. Hipoteza badawcza: superiority Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KAN (300 mg) + MET; • SITA + MET; • GLI + MET. <p>Skala Jadad: 1/5</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 20-65 r.ż.; • cukrzyca typu 2 niewystarczająco kontrolowana terapią MET w dawce 1500 mg/dobę (stężenie HbA1c $\geq 7,0\%$) przez ponad 4 miesiące; • eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m³ w momencie włączenia do badania; • wyrażenie zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • z badania wykluczono chorych z: <ul style="list-style-type: none"> – cukrzycową kwasica ketonową w wywiadzie; – chorobami sercowo-naczyniowymi, chorobami nerek lub wątroby; – niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą typu 1; • chorych stosujących insulinę lub inną substancję niż metformina jako leki przeciw hiperglikemii; • kobiety w ciąży. <p><u>Liczba pacjentów (N=210):</u> KAN (300 mg) + MET: N=74 SITA + MET: N=80 GLI + MET: N=56</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Nie wskazano <u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c; • stężenie FPG; • parametry dotyczące stężenia lipidów; • profil bezpieczeństwa |
| <p>CANTATA-MSU (Wilding 2013) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LCC.</p> | <p>Wieloośrodkowe randomizowane trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem. Zaślepienie: pojedynczo zaślepione – pierwsze 2 tyg. badania; od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepione. Liczba ośrodków: 85 ośrodków w 11 krajach, Okres obserwacji: 52 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap run-in: 2 tyg.; • etap główny: 26 tyg.; • etap przedłużony: 26 tyg. <p>Hipoteza badawcza: superiority Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KAN (100 mg) + MET + SU; • KAN (300 mg) + MET + SU; • PLC + MET + SU. <p>Leczenie wspomagające: w 26-tyg. głównym okresie badania, wprowadzono ratunkową terapię insuliną, jeśli FPG wynosiło $>15,0$ mmol/l po 1. dniu do 6.</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. r.ż.; • chorzy na cukrzycę typu 2; • niewystarczająca kontrola glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach metforminy i pochodnych sulfonilomocznika <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stwierdzona w wywiadzie historia cukrzycowej kwasicy ketonowej lub cukrzyca typu 1 lub ≥ 1 epizod hipoglikemii o ciężkim nasileniu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe; • powtarzające się wyniki FPG $\geq 15,0$ mmol/l w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację ; • eGRF < 55 ml/min/1,73 m² (lub < 60 ml/min/1,73 m² w przypadku chorych stosujących inne dawki MET, zgodnie z lokalną ulotką); • stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 124 μmol/l (mężczyźni) i ≥ 115 μmol/l (kobiety); • niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg); | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 26 tyg. <u>Główny drugorzędowy:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 52 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • docelowe stężenie HbA1c (26 i 52 tyg. badania); • zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); • zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych (26 tyg. badania); • zmiana masy ciała względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|-----------|---------------|---------------|------|----------|----------|----------|--------|----------|----------|----------|--------|--|--|--|--------|----------|----------|----------|---------------------|-----------|-----------|-----------|--|
| | <p>tygodnia; >13,3 mmol/l między 6. i 12. tygodniem i >11,1 mmol/l między 12. i 26. tygodniem oraz jeśli stężenie HbA1c wynosiło >8,0% po 26. tygodniu badania.</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> | <ul style="list-style-type: none"> przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwhiperglukemicznego innego niż MET + SU w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym. <p><u>Liczba pacjentów:</u> KAN (100 mg) + MET + SU: N=157 KAN (300 mg) + MET + SU : N=156 PLC + MET + SU: N=156</p> <p><u>Początkowe stężenie HbA1c*</u></p> <table border="1" data-bbox="882 501 1393 794"> <thead> <tr> <th>HbA1c (%)</th> <th>PLC N (%)</th> <th>KAN 100 N (%)</th> <th>KAN 300 N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>< 8%</td> <td>74 (49%)</td> <td>73 (47%)</td> <td>74 (49%)</td> </tr> <tr> <td>≥ 8.0%</td> <td>48 (32%)</td> <td>51 (33%)</td> <td>49 (32%)</td> </tr> <tr> <td>< 9.0%</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>≥ 9.0%</td> <td>28 (19%)</td> <td>31 (20%)</td> <td>29 (19%)</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>8,1 (0,9)</td> <td>8,1 (0,9)</td> <td>8,1 (0,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dane wyekstrahowane z publikacji źródłowej przez analityków AOTMIT.</p> | HbA1c (%) | PLC N (%) | KAN 100 N (%) | KAN 300 N (%) | < 8% | 74 (49%) | 73 (47%) | 74 (49%) | ≥ 8.0% | 48 (32%) | 51 (33%) | 49 (32%) | < 9.0% | | | | ≥ 9.0% | 28 (19%) | 31 (20%) | 29 (19%) | Średnia (SD) | 8,1 (0,9) | 8,1 (0,9) | 8,1 (0,9) | <ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych (26 i 52 tyg. badania); epizody hipoglikemii (52 tyg. i 26.-52. tyg. badania); stosowanie terapii ratunkowej lub przerwanie udziału w badaniu przed 52 tyg. (52 tyg. badania); profil bezpieczeństwa (52 tyg. i 26.-52. tyg. badania). |
| HbA1c (%) | PLC N (%) | KAN 100 N (%) | KAN 300 N (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 8% | 74 (49%) | 73 (47%) | 74 (49%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 8.0% | 48 (32%) | 51 (33%) | 49 (32%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 9.0% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 9.0% | 28 (19%) | 31 (20%) | 29 (19%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Średnia (SD) | 8,1 (0,9) | 8,1 (0,9) | 8,1 (0,9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Russel-Jones 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S</p> | <p>Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte[^], trzyramienne^{^^} badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem</p> <p>Zaślepienie: podwójne zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepyryd również były podawane bez zaślepienia.</p> <p>Liczba ośrodków: 107 ośrodków w 17 krajach,</p> <p>Okres obserwacji: maksymalnie 36 tygodni:</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority dla InsGLAR vs PLC</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> LIR + MET + SU; InsGLAR + MET + SU; PLC + MET + SU. <p>Leczenie wspomagające: dodatkowo, chorzy przyjmowali stałe dawki glimepyrydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja</p> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 18. do 80. r.ż.; cukrzyca typu 2; leczenie doustnymi lekami obniżającymi stężenie glukozy (OGLA) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym; stężenie HbA1c 7,5-10,0% przy monoterapii OGLA lub 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej OGLA; BMI ≤45 kg/m²; terapia glimepyrydem (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6 tyg. okresu wprowadzającego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia współistniejącej choroby); upośledzona funkcja wątroby lub nerek; klinicznie znacząca choroba sercowo-naczyniowa; postępująca retinopatia lub makulopatia; nadciśnienie (≥180/100 mmHg); | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 26 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> docelowe stężenie HbA1c (26 tyg. badania); zmiana masy ciała względem wartości początkowych (26 tyg. badania); profil bezpieczeństwa (26 tyg. badania). | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Metodyka | Populacja | Punkty końcowe |
|---------|---|--|----------------|
| | dawki glimepirydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia. Skala Jadad: 3/5 | <ul style="list-style-type: none"> • choroba nowotworowa; • kobiety w ciąży; • nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; • seropozytywność pod względem antygeny WZW (wirusowe zapalenie wątroby) typu B lub WZW typu C; • stosowanie jakichkolwiek leków mogących wpływać na stężenie glukozy, z wyjątkiem OGLAS. <p><u>Liczba pacjentów:</u> LIR + MET + SU: N=230 InsGLAR + MET + SU: N=232 PLC + MET + SU: N=114</p> <p><u>Początkowe stężenie HbA1c – średnia (SD)</u> LIR + MET + SU: 8,3% (0,9) InsGLAR + MET + SU: 8,2% (0,9) PLC + MET + SU: 8,3% (0,9)</p> <p><u>Brak danych w podziale na grupy HbA1c</u></p> | |

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); eGRF – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); FPG – stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. fasting plasma glucose); GLI – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikowana; InsGLAR – insulina glargine; IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; LIR – liraglutyd; MD – różnica średnich (ang. mean difference); MET – metformina; n/d – nie dotyczy; PLC – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation); SITA – sitagliptyna; SU – sulfonilomocznik; TZD – tiazolidynodiony.

* FPG >15,0 mmol/l od dnia 1. do tygodnia 6.; FPG >13,3 mmol/l od tygodnia 6. do tygodnia 12.; FPG >11,1 mmol/l od tygodnia 12. do tygodnia 26.; HbA1c >8,0% od tygodnia 26. do tygodnia 104.; HbA1c >7,0% i ≤8,0% od tygodnia 52., jeśli sponsor uznał, że jest to konieczne u chorego w celu osiągnięcia docelowej glikemii.

** ang. Modified Intention to Treat – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

^ badanie otwarte: InsGLAR, badanie podwójnie zaślepione dla LIR vs PLC

^^ W raporcie przedstawiono wyniki jedynie dla 2 grup z badania tj. chorych otrzymujących InsGLAR + MET + SU oraz stosujących PLC + MET + SU

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 według zaleceń Cochrane Collaboration. Czterem badaniom (CANTATA-SU, CANTATA-MSU, CANTATA-D2, CANVAS) przyznano maksymalną liczbę punktów – 5 w skali Jadad. Badaniu Bataineh 2019 przyznano 1 punkt, natomiast badaniu Russel-Jones 2009 przyznano 3 punkty na 5. Badania, które włączono do analizy Davies 2017a oraz Wilding 2015 oceniono na 4/5 z uwagi brak danych na temat utraty chorych. Ocena badań w skali Jadad oraz z wykorzystaniem narzędzia Cochrane dokonana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną dokonaną przez analityków Agencji.

Ocena ryzyka błędu zgodna z Cochrane wg wnioskodawcy została przedstawiona w tabeli poniżej. Szczegółowy opis oraz uzasadnienie zostały przedstawione w rozdziale 3.5 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 18. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.5)

| Oceniany element | CANTATA-SU | CANTATA-D2 | Wykorzystane do porównania pośredniego | | Bataineh 2019 | Analiza post-hoc | Dodatkowa ocena bezpieczeństwa |
|---------------------------------|------------|------------|--|---------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | | | CANTATA-MSU | Russel - Jones 2009 | | Davies 2017a i Wilding 2015 | Program CANVAS |
| Metoda randomizacji | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Nieemożliwe do określenia | Niskie | Niskie |
| Utajnienie kodu randomizacji | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Nieemożliwe do określenia | Nieemożliwe do określenia | Niskie |
| Zaślepienie badaczy i pacjentów | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie | Wysokie | Niskie | Niskie |
| Zaślepienie oceny efektów | Niskie | Niskie | Niskie | Wysokie | Wysokie | Niskie | Niskie |
| Niekompletne dane nt. efektów | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Nieemożliwe do określenia | Nieemożliwe do określenia | Niskie |
| Selektywne raportowanie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |
| Inne źródła błędów | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie | Niskie |

Ponadto, Wnioskodawca ocenił badania obserwacyjne z grupą kontrolną za pomocą skali NOS, natomiast badania obserwacyjne jednoramienne w skali NICE. Opracowania wtórne oceniono z wykorzystaniem kryteriów Cook oraz w oparciu o skalę AMSTAR 2 (szczegóły: AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.4, 3.5, 7.6).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 4):

1. 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, częstość 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;
2. w publikacji Patel 2016 dla części punktów końcowych dla których nie przedstawiono wartości n, odsetki obliczono dla wartości N wskazanej w publikacji. Obliczony odsetek nieznacznie różnił się od wartości wskazanej przez autorów publikacji. Przyczyna rozbieżności nie jest znana. Wyniki te należy interpretować z ostrożnością;
3. 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);

4. w badaniu Bataineh 2019 nie zastosowano zaślepienia (badanie otwarte);
5. autorzy publikacji Davies 2017a i Wilding 2015 wskazali iż testowanie statystyczne dla porównania KAN vs PLC nie było zakładane dla oceny skuteczności w ramach analizy post-hoc (w ramach analizy post-hoc nie raportowano p-wartości), ale w celach opisowych przedstawiono w publikacjach 95% CI. Dlatego też zdecydowano o wskazaniu w raporcie istotności statystycznej dla różnic między grupami na podstawie 95% CI wskazanych przez autorów badania;
6. w badaniu CANTATA-MSU istniała możliwość zastosowania insuliny w ramach terapii ratunkowej. W badaniu nie wskazano jaki odsetek chorych stosował insulinoterapię w tym przypadku;
7. zgodnie z treścią ChPL Invokana zalecana dawka początkowa kanagliflozyny to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych, którzy tolerują dawkę 100 mg kanagliflozyny podawaną raz na dobę, u których wartość szacowanego wskaźnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) wynosi ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi ≥ 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. W badaniu Bataineh 2019 i CANTATA-D2 kanagliflozynę oceniano jedynie w dawce 300 mg. Nie przedstawiono danych dla KAN w dawce 100 mg;
8. w badaniach włączonych do analizy nie przeprowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia. Należy jednak zauważyć, że w raporcie przedstawiono dane dotyczące porównawczej oceny analizowanej interwencji i komparatorów w zakresie wpływu na jakość życia chorych na podstawie danych z raportu EUnetHTA 2014 (opisano w rozdziale 7.5) oraz na podstawie publikacji Cai 2018 (rozdział 6);
9. nie odnaleziono dla analizowanej interwencji badań obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów. Odnaleziono jednak dla badanej interwencji badanie obserwacyjne jednoramienne, którego wyniki zamieszczono w raporcie;
10. część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności;
11. w badaniu Russel-Jones 2009 jedynie PLC podawano w sposób zaślepiony. InsGLAR metforminę i glimepiry 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;
12. według autorów badania Russel-Jones 2009, chorzy uczestniczący w badaniu nie stosowali uprzednio terapii insuliną;
13. 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;
14. w badaniu SITA-CANA dane dotyczące zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych w przypadku chorych z umiarkowaną jak i słabą kontrolą glikemii na początku badania oceniano w ramach analizy eksploracyjnej;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 4):

1. nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów (nie mniej jednak podjęto próbę wykonania 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);
2. populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy w przypadku terapii skojarzonej trójlekowej obejmuje chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy w którym uczestniczyliby chorzy tylko z takiej populacji i w którym porównywano by badaną interwencję względem wskazanych komparatorów, zdecydowano o włączeniu do analizy dla terapii trójlekowej badań dla szerszej populacji chorych. Należy jednak zauważyć iż we włączonym do analizy badaniu CANTATA-D2 stężenie HbA1c wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Co więcej w raporcie, w ramach analizy dodatkowej przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, poziomu HbA1c w chwili rozpoczęcia badania, liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej oraz czasu trwania cukrzycy typu 2 na podstawie publikacji Davies 2017a i Wilding 2015, w których przedstawiono analizy post-hoc, w ramach których łącznie oceniano dane z 4 randomizowanych badań klinicznych dla KAN, fazy III, kontrolowanych PLC. W badaniach tych stosowano KAN w dawce 100 mg i 300 mg, w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET + SU lub z pioglitazonem. Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na DM2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT-2 lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD) w ramach obserwacyjnego badania CVD-REAL (publikacja Cavender 2018);

Komentarz analityków Agencji:

Wnioskodawca wskazuje, że w badaniu CANTATA-D2 poziom HbA1c poniżej 8,0% odnotowano u blisko 50% chorych w grupie badanej oraz kontrolnej, ponadto z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową. Zatem około 50% pacjentów włączonych do ww. badania odpowiadałoby obecnie analizowanemu problemowi decyzyjnego. Nie przeanalizowano jednak pod tym kątem badań, które wykorzystano do porównania pośredniego tj. CANTATA-MSU oraz Russel-Jones 2009. W chwili rozpoczęcia badania CANTATA-MSU stężenie HbA1c < 8% odnotowano u ok. 50% chorych: 47% pacjentów w grupie stosującej 100 mg KAN, u 49% pacjentów w grupie stosującej 300 mg KAN oraz 49% chorych w grupie PLC. Wartość średnia HbA1c wyniosła 8,1% (SD: 0,9) w każdej z grup. W badaniu Russel-Jones 2009 nie przedstawiono danych w podziale na podgrupy względem poziomu HbA1c, przedstawiono jedynie wartość średnią parametru. W grupie stosującej schemat InsGLAR + MET + SU wartość początkowa wyniosła 8,2% (SD: 0,9), zatem jest to wartość zbliżona do średniej wartości stężenia odnotowanej w badaniu CANTATA-MSU. Biorąc pod uwagę powyższe w żadnym z włączonych badań dla terapii trójlekowych populacja docelowa nie odpowiada w pełni rozważanemu problemowi decyzyjnemu, należy jednak zaznaczyć, że odpowiada wnioskowanemu wskazaniu tj. leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

3. w raporcie uwzględniono wyniki analiz post-hoc. Należy zaznaczyć, że uwzględniono jedynie publikacje w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla wskazanych w kryteriach punktów końcowych kluczowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji lub wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej;
4. 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:

1. Wnioskodawca uwzględnił jedynie najczęstsze połączenia stosowane w praktyce klinicznej. Wybrane komparatory uznano za wystarczające, a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście, aczkolwiek nie wyczerpują one wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu (szczegółowy rozdział 3.6). Zgodnie z wytycznymi możliwe do zastosowania w terapii dwulekowej – oprócz metforminy są m.in. pochodne sulfonilomocznika, natomiast w terapii trójlekowej akarboza (AKA) + SU – schematy refundowane w przedmiotowym wskazaniu. W przypadku uwzględnienia schematu KAN + SU adekwatne komparatory stanowiłyby pochodne sulfonilomocznika w skojarzeniu z inhibitorami DPP-4, agonistą receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR- γ .
2. W badaniach włączonych do analizy klinicznej dawka kanagliflozyny wynosiła 100 mg i/lub 300 mg – lek był podawany w jednej kapsułce. Wnioskodawca zakłada, że kanagliflozyna w dawce 100 mg może być stosowana tak aby osiągnąć dawkę 300 mg tj. 3 x 100 mg. Należy zaznaczyć, że stosowanie leku w trzech tabletkach wiąże się ze wzrostem obciążenia liczbą tabletek (ang. pill burden) co może potencjalnie wpłynąć na przestrzeganie zaleceń (ang. compliance).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badań CANTATA-SU, CANTATA-D2 oraz wyniki porównania pośredniego KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU zostały przedstawione w poprzednich raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania (AWA Invokana 2018). Badania stanowiące aktualizację wyników skuteczności to Bataineh 2019, SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) oraz przeglądy systematyczne Sharma 2018 oraz Tsapas 2020. Natomiast analizy, których celem było określenie skuteczności kanagliflozyny w podgrupach to Davies 2017a oraz Wilding 2015.

4.2.1.1.1. Wyniki analizy skuteczności uwzględnione w AWA Invokana 2018

Terapia dwulekowa

Badanie CANTATA-SU – KAN + MET vs GLI + MET

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania CANTATA-SU. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.9.

Tabela 19. Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych (Populacja mITT) – pierwszorzędowy punkt końcowy

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | OBS | KAN + MET | | GLI + MET | | LSMD (95% CI)* | IS** |
|--------------------------|---|--------------|---------------|-------|---------------|-------|-----------------------------|--------|
| | | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| KAN 100 mg vs GLI | | | | | | | | |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | 0.-52. tyg. | -0,82 (0,04) | 478 | -0,81 (0,04) | 473 | -0,01 (-0,11; 0,09) | NIE*** |
| | | 0.-104. tyg. | -0,65 (0,04)^ | 483^^ | -0,55 (0,04)^ | 482^^ | -0,09 (-0,20; 0,01) | NIE |
| CANTATA-SU (Leiter 2015) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | 0.-104. tyg. | -7,1 (b/d) | 483^^ | -6,0 (b/d) | 482^^ | -1,0 (b/d) | b/d |
| KAN 300 mg vs GLI | | | | | | | | |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | 0.-52. tyg. | -0,93 (0,04) | 474 | -0,81 (0,04) | 473 | -0,12 (-0,22; -0,02) | TAK^^^ |
| | | 0.-104. tyg. | -0,74 (0,04)^ | 485^^ | -0,55 (0,05)^ | 482^^ | -0,18 (-0,29; -0,08) | TAK |
| CANTATA-SU (Leiter 2015) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | 0.-104. tyg. | -8,1 (b/d) | 485^^ | -6,0 (b/d) | 482^^ | -2,0 (b/d) | b/d |

b/d – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GLI – gliimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikowana; IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); MET – metformina; OBS – okres obserwacji; SE – błąd standardowy (ang. standard error).

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,01%, czyli 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

^SE odczytano z wykresu

^^przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015

^^zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,12%, czyli 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 została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,02%, czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

Tabela 20. Częstość występowania docelowego stężenia HbA1c

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy [^] | OBS | KAN + MET | | GLI + MET | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNT (95% CI) | IS |
|----------------------------|------------------------------|--------------|-------------|------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| KAN 100 mg vs GLI | | | | | | | | | | |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | HbA1c <7% | 0.-52. tyg. | 256 (53,6) | 478 | 264 (55,8) | 473 | 0,91 (0,71; 1,18) | -0,02 (-0,09; 0,04) | n/d | NIE |
| CANTATA-SU (Leiter 2015) | | 0.-104. tyg. | 205 (42,4)* | 483** | 212 (44,0)* | 482** | 0,94 (0,73; 1,21) | -0,02 (-0,08; 0,05) | n/d | NIE |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | HbA1c <6,5% | 0.-52. tyg. | 122 (25,5) | 478 | 145 (30,7) | 473 | 0,78 (0,58; 1,03) | -0,05 (-0,11; 0,01) | n/d | NIE |
| CANTATA-SU (Patel 2016)*** | HbA1c <8,0% (dobra kontrola) | 0.-52. tyg. | 428 (88,6)* | 483 | 407 (84,4) | 482 | 1,43 (0,99; 2,08) | 0,04 (-0,001; 0,08) | n/d | NIE |
| | | 0.-104. tyg. | 405 (83,9) | | 366 (75,9) | | 1,65 (1,20; 2,27) | 0,08 (0,03; 0,13) | 13 (8; 34) | TAK |
| | HbA1c >9,0% (słaba kontrola) | 0.-52. tyg. | 9 (1,9) | 20 (4,1)* | 0,44 (0,20; 0,97) | -0,02 (-0,04; -0,001) | 50 (25; 1000) | TAK | | |
| | | 0.-104. tyg. | 12 (2,5) | 26 (5,4)** | 0,45 (0,22; 0,90) | -0,03 (-0,05; -0,005) | 34 (20; 200) | TAK | | |
| KAN 300 mg vs GLI | | | | | | | | | | |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | HbA1c <7% | 0.-52. tyg. | 285 (60,1) | 474 | 264 (55,8) | 473 | 1,19 (0,92; 1,55) | 0,04 (-0,02; 0,11) | n/d | NIE |
| CANTATA-SU (Leiter 2015) | | 0.-104. tyg. | 244 (50,3)* | 485** | 212 (44,0)* | 482** | 1,29 (1,00; 1,66) | 0,06 (0,0005; 0,13) | 17 (8; 200) | TAK |
| CANTATA-SU (Cefalu 2013) | HbA1c <6,5% | 0.-52. tyg. | 145 (30,6) | 474 | 145 (30,7) | 473 | 1,00 (0,76; 1,31) | -0,0006 (-0,06; 0,06) | n/d | NIE |
| CANTATA-SU (Patel 2016)*** | HbA1c <8,0% (dobra kontrola) | 0.-52. tyg. | 432 (89,1)* | 485 | 407 (84,4) | 482 | 1,50 (1,03; 2,19) | 0,05 (0,004; 0,09) | 20 (12; 250) | TAK |
| | | 0.-104. tyg. | 410 (84,5)* | | 366 (75,9) | | 1,73 (1,25; 2,39) | 0,09 (0,04; 0,14) | 12 (8; 25) | TAK |
| | HbA1c >9,0% (słaba kontrola) | 0.-52. tyg. | 8 (1,6)* | 20 (4,1)* | 0,39 (0,17; 0,89) | -0,02 (-0,05; -0,004) | 50 (20; 250) | TAK | | |
| | | 0.-104. tyg. | 9 (1,9) | 26 (5,4)** | 0,33 (0,15; 0,72) | -0,04 (-0,06; -0,01) | 25 (17; 100) | TAK | | |

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GLI – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikowana; IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; MET – metformina; n/d – nie dotyczy; NNT – numer needed-to-treat; OBS – okres obserwacji; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

[^] W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie zakładano w badaniu potwierdzenia hipotezy superiority lub non-inferiority.

*odsetki obliczono dla wartości N wskazanej dla analizy w populacji mITT. Obliczony odsetek nieznacznie różni się od wartości wskazanej przez autorów publikacji. Przyczyna rozbieżności nie jest znana

**przyjęto liczebność dla populacji mITT przedstawioną na rys. 1 w suplemencie publikacji Leiter 2015

***analiza post-hoc

W badaniu CANTATA-SU, badającym skuteczność kanagliflozyny w terapii dwulekowej z metforminą, wykazano, że kanagliflozyna stosowana w dawce 100 mg jest nie gorsza (hipoteza non-inferiority) niż glimepiryd w zakresie zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) dla okresu obserwacji wynoszącego 52 oraz 104 tygodni. Wykazano natomiast istotnie wyższą skuteczność KAN o dawce 300 mg względem komparatora (hipoteza superiority). Różnica w zmianie wartości stężenia początkowego HbA1c wyniosła -0,12% (95% CI: -0,22; -0,02) okresie 0-52 tyg. oraz -0,18% (95% CI: -0,29; -0,08) w okresie 0-104 tyg. (Tabela 19).

W ramach analizy drugorzędowych punktów końcowych, w przypadku których nie założono hipotezy badawczej, oceniono częstość występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7% oraz częstość występowania docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 6,5%, natomiast w ramach analizy post-hoc zbadano różnice dotyczące dobrej (HbA1c <8,0%) i słabej (HbA1c >9,0%) kontroli glikemii w badanych grupach. W grupie stosującej kanagliflozynę 100 mg nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w porównaniu do GLI

w częstotliwości występowania HbA1c <7% oraz HbA1c <6,5%. Prawdopodobieństwo uzyskania dobrej kontroli glikemicznej było istotnie statystycznie wyższe dla KAN 100 mg, słaba kontrola występowała istotnie rzadziej na korzyść KAN 100 mg w okresie obserwacji badania. Dla KAN 300 mg odnotowano zwiększoną częstość występowania docelowego stężenia HbA1c względem komparatora (OR=1,29; 95% CI: 1,00; 1,66) w okresie 0-104 tyg. Podobnie jak dla dawki niższej dobrą kontrolę glikemiczną odnotowano istotnie częściej, natomiast słabą kontrolę rzadziej w grupie KAN 300 mg w odniesieniu do GLI (Tabela 20).

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych, w okresie obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść badanej interwencji dla obu dawek kanagliflozyny dla m.in.: zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤30 kg/m², zmiany skurczowego ciśnienia krwi, zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi i zmiana pulsu względem wartości początkowych oraz zwiększenia odsetka pacjentów z ciśnieniem docelowym <140/90 mm Hg (szczegóły: AKL Wnioskodawcy: rozdz. 3.9). Dla kanagliflozyny podawanej w dawce 300 mg względem dawki 100 mg osiągnięto większe różnice w ocenianych parametrach klinicznych na korzyść dawki wyższej, nie przedstawiono jednak czy odnotowane różnice są znamienne statystycznie.

Terapia trójlekowa

Badanie CANTATA-D2 – KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania CANTATA-D2. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL Wnioskodawcy rozdz. 3.10.

Tabela 21. Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | OBS | KAN (300 mg) + MET + SU | | SITA + MET + SU | | LSMD (95% CI)* | IS** | |
|--------------------------------|---|--|-------------------------|----------------------|-----------------|---------------|-----------------------------|--------------------|-----|
| | | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | | |
| Populacja mITT | | | | | | | | | |
| CANTATA-D2 (Schernthaler 2013) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | 52 tyg. | -1,03 (0,02)^ | 377 | -0,66 (0,02)^ | 378 | -0,37 (-0,50; -0,25) | TAK*** | |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | | -11,3 (b/d) | 377 | -7,2 (b/d) | 378 | -4,0 (-5,5; -2,7) | TAK*** | |
| Analiza w podgrupach | | | | | | | | | |
| CANTATA-D2 (Schernthaler 2013) | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | Chorzy ze stężeniem HbA1c <8,0% | 52 tyg. | -0,57 (0,09)^ | 185 | -0,31 (0,08)^ | 174 | -0,26 (b/d) | n/o |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | | | -6,2 (b/d) | 185 | -3,4 (b/d) | 174 | -2,8 (b/d) | n/o |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | Chorzy ze stężeniem HbA1c ≥8,0% do <9,0% | | -1,15 (0,08)^ | 125 | -0,73 (0,09)^ | 122 | -0,41 (b/d) | n/o |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | | | -12,6 (b/d) | 125 | -8,0 (b/d) | 122 | -4,5 (b/d) | n/o |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | Chorzy ze stężeniem HbA1c ≥9,0% | | -1,99 (0,15)^ | 67 | -1,44 (0,17)^ | 82 | -0,54 (b/d) | n/o |
| | Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] | | | -21,8 (b/d) | 67 | -15,7 (b/d) | 82 | -5,9 (b/d) | n/o |

b/d – brak danych; CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HbA1c – hemoglobina glikowana; IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean); LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference); MET – metformina; mITT – modified intention-to-treat; OBS – okres obserwacji; SE – błąd standardowy (ang. standard error); SITA – sitagliptyna; SU – sulfonilomocznik;

*wartość wskazana przez autorów publikacji

**na podstawie wartości różnicy i 95% CI wskazanych przez autorów publikacji

***zakładana w badaniu hipoteza non-inferiority dla tego punktu końcowego została potwierdzona, gdyż różnica średnich wynosiła -0,37% (-4,0 mmol/mol), czyli 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 została w tym przypadku potwierdzona, gdyż górna granica 95% przedziału ufności wynosiła -0,25% (-2,7 mmol/mol), czyli poniżej wartości 0,0% wymaganej dla potwierdzenia tej hipotezy

^SE odczytano z wykresu

W badaniu CANTATA-D2, badającym skuteczność kanagliflozyny stosowanej w dawce 300 mg w terapii trójkowej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, wykazano istotnie wyższą skuteczność (potwierdzono hipotezę superiority) KAN względem SITA dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, dla których nie zakładano hipotezy superiority lub non-inferiority, odnotowano istotne statystycznie zmiany na korzyść KAN dla m.in.: zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m², zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Według analizy w podgrupach zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych dla KAN 300 mg wynosiła: -0,57% (SE: 0,09) w grupie chorych ze stężeniem HbA1c <8,0%; -1,15% (SE: 0,08) w grupie chorych ze stężeniem HbA1c $\geq 8,0\%$ do <9,0%; -1,99% (SE: 0,15) w grupie chorych ze stężeniem HbA1c $\geq 9,0\%$. Różnica średnich wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least squares mean difference, LSMD) wyniosła kolejno -0,26%, -0,41% oraz -0,54%. Z uwagi na brak danych wnioskodawca nie przeprowadził analizy pozwalającej na określenie czy wartość LSMD względem SITA w podgrupach jest statystycznie istotna.

Dla KAN 300 mg odnotowano również statystycznie istotny wzrost częstości występowania docelowego stężenia HbA1c >7% względem SITA (OR=1,66; 95% CI: 1,24; 2,23) w okresie wynoszącym 52 tyg. Prawdopodobieństwo uzyskania dobrej kontroli glikemicznej (HbA1c <8,0%) było istotnie statystycznie wyższe dla KAN 300 mg (OR=2,92; 95% CI: 2,04; 4,18), słaba kontrola (HbA1c > 9,0%) glikemiczna występowała istotnie rzadziej w grupie stosującej KAN 300 mg (OR=0,21; 95% CI: 0,09; 0,47) w 52 tygodniowym okresie obserwacji.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie częstości występowania poprawy lub braku poprawy wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite oceniającego jakość życia zależną od masy ciała.

Przedstawione powyżej wyniki analizy skuteczności dotyczą populacji ogólnej chorych z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, w badaniu wyodrębniano wyniki dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego jedynie dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych. W ocenianym badaniu odsetek pacjentów stanowiących populację docelową wyniósł ok. 50%: (...) *we włączonym do analizy badaniu CANTATA-D2 stężenie HbA1c wynosiło w chwili rozpoczęcia badania poniżej 8,0% aż u 49% chorych w grupie badanej i u 46% chorych w grupie kontrolnej i z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie (AKL Wnioskodawcy, s. 284).*

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

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.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.12).

Tabela 22. Wyniki porównania pośredniego

| Punkt końcowy | Dawka KAN [mg] | Wynik porównania pośredniego KAN vs InsGLAR | | | |
|--|----------------|---|----------------------|------------------------|-----|
| | | MD (95% CI) | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
| Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] | 100 | 0,14 (-0,13; 0,41) | Nd. | Nd. | NIE |
| | 300 | -0,07 (-0,34; 0,20) | Nd. | Nd. | NIE |
| HbA1c <7,0% | 100 | Nd. | 0,77 (0,36; 1,67) | -0,05 (-0,18; 0,08) | NIE |
| | 300 | Nd. | 1,32 (0,61; 2,86) | 0,09 (-0,04; 0,22) | NIE |
| Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg] | 100 | -3,12 (-4,37; -1,87) | Nd. | Nd. | TAK |
| | 300 | -3,72 (-4,97; -2,47) | Nd. | Nd. | TAK |

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); HbA1c – hemoglobina glikowana; InsGLAR – insulina glargine; IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; MD – różnica średnich (ang. mean difference); n/d – nie dotyczy; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); RD – różnica ryzyka (ang. risk difference).

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 średniej zmiany stężenia HbA1c oraz częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% po 26 tygodniach terapii. Odnotowano natomiast istotnie statystyczną większą średnią zmianę masy ciała na korzyść technologii ocenianej.

Przedstawione powyżej wyniki analizy skuteczności dotyczą populacji ogólnej chorych z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, w badaniu nie wyodrębniono wyników dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu CANTATA-MSU odsetek pacjentów z HbA1c <8% wyniósł ok. 50%. W badaniu Russel-Jones 2009 nie przedstawiono danych w podziale na podgrupy względem poziomu HbA1c, natomiast z badania wyłączono chorych z klinicznie znaczącą chorobą sercowo-naczyniową oraz nadciśnieniem.

EUnetHTA 2014

Raport EUnetHTA stanowi główne źródło danych dotyczące jakości życia spełniającym kryteria włączenia do analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki uwzględnione przez wnioskodawcę dot. jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 dla porównań KAN + MET vs GLI + MET oraz KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU (AKL Wnioskodawcy, s. 443).

Nie wykazano by KAN lub jej komparatory miały istotny wpływ na zdolności funkcjonalne lub ogólną jakość życia chorych w czasie okresu obserwacji wynoszącego 1 rok. W odniesieniu do ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia opisywanej za pomocą wyniku dla komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia (wersja skrócona)), nie wykazano zmian po 52 tygodniach terapii. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,0; 0,8 i 0,4 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 1,2; 1,7 i 0,9. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,9 i -0,1 pkt.

Również w zakresie sumarycznego wyniku dla komponentu psychicznego kwestionariusza SF-36 nie wykazano zmiany po 52 tygodniach leczenia. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,6; -0,1 i 1,0 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 0,7; 1,1 i 0,2. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,1 i -0,4 pkt.

4.2.1.1.2. Wyniki analizy skuteczności – aktualizacja względem AWA Invokana 2018

Terapia dwulekowa

Badanie Bataineh 2019 – KAN + MET vs GLI + MET

W randomizowanym badaniu Bataineh 2019 wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN (300 mg) + MET oraz grupie GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W badaniu wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność kanagliflozyny w odniesieniu do obniżenia średniego poziomu stężenia FBG oraz odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu LDL na niekorzyść badanej interwencji.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności badanie Bataineh 2019

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | OBS | KAN (300 mg) + MET | | GLI + MET | | MD (95% CI) | IS |
|----------------------|-----------------------------------|---------|--------------------|----|-------------------|----|---|-----|
| | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| Bataineh 2019 | Stężenie HbA1c [%] | 16 tyg. | 7,68 (1,23) | 74 | 7,76 (1,31) | 56 | -0,08 (-0,52; 0,36) | NIE |
| | Stężenie FBG [mg/dl] | | 152,45 (42,34) | | 172,87 (58,92) | | -20,42 (-38,62; -2,22) | TAK |
| | Stężenie trójglicerydów [mg/dl] | | 175,27 (48,32) | | 192,41 (51,83) | | -17,14 (-34,62; 0,34) | NIE |
| | Stężenie cholesterolu LDL [mg/dl] | | 142,58 (35,43) | | 128,40 (32,48) | | 14,18 (2,45; 25,91) | TAK |
| | Stężenie cholesterolu HDL [mg/dl] | | 44,57 (7,51) | | 42,52 (12,72) | | 2,05 (-1,70; 5,80) | NIE |

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); FBG – poziom glukozy we krwi na czczo (fasting blood glucose); GLI – glimepiryd; HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości (high density lipoprotein); IS – istotny statystycznie; KAN – kanagliflozyna; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (low-density lipoprotein); MD – różnica średnich (ang. mean difference); MET – metformina; n/d – nie dotyczy; OBS – okres obserwacji; SD – odchylenie standardowe (ang. odchylenie standardowe).

Terapia trójkowa

SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) – KAN + MET i/lub + GLIK

W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa schematu KAN + MET i/lub + GLIK przedstawiono wielośrodkowego, jednoramiennego retrospektywnego badania obserwacyjnego SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018). U pacjentów z cukrzycą typu 2 i słabą kontrolą glikemii (HbA1c: 7,5–9,5%) sitagliptynę oraz w stosownych przypadkach, glikazyd zastąpiono kanagliflozyną. Pod koniec 26-tygodniowego okresu badania KAN w dawce 100 mg stosowało 17 (34%) pacjentów, natomiast KAN 300 mg stosowało 33 (66%) chorych.

Jako główny punkt końcowy uznano odsetek pacjentów u których wystąpiła dobra kontrola glikemii (HbA1c < 7%), po 26 tyg. okresie badania dobrą kontrolę glikemii odnotowano u 42% pacjentów. Pod koniec okresu obserwacji odnotowano również istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla, między innymi: zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki dot. skuteczności terapii (AKL Wnioskodawcy, rozdz.3.13).

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności

| Badanie | Punkt końcowy | | OBS | Wartość początkowa | | Wartość końcowa | | MD (SD) | IS* |
|----------------------------------|--|-------------------|---------|--------------------|----|-----------------|----|-----------------|----------------|
| | | | | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | N | | |
| SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) | Zmiana stężenia HbA1c [%] względem wartości początkowych | Ogółem | 26 tyg. | 8,0 (0,6) | 50 | 7,1 (0,6) | 50 | -0,9 (2,2) | TAK p=0,005 |
| | | HbA1c: 7,5-8,4%^ | | b/d | 36 | b/d | 36 | -0,83** (0,35)* | TAK p<0,005 |
| | | HbA1c: 8,5-9,5%^^ | | b/d | 14 | b/d | 14 | -1,1** (0,22)* | TAK p<0,005 |
| | Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl] | | | 169,7 (34,2) | 50 | 133,8 (25,2) | 50 | -35,9 (86,4) | TAK |
| | Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg] | | | 85,9 (12,0) | 50 | 82,0 (11,9) | 50 | -3,9 (10,0) | TAK |
| | Zmiana BMI względem wartości początkowych [kg/m ²] | | | 31,83 (3,9) | 50 | 30,5 (4,7) | 50 | -1,33 (4,0) | TAK |
| | Skurczowe ciśnienie krwi [mmHg] | | | 128,8 (13,0) | 50 | 123,5 (9,6) | 50 | -5,3 (12,7) | TAK p=0,005 |
| | Rozkurczowe ciśnienie krwi [mmHg] | | | 76,4 (9,5) | 50 | 72,0 (7,7) | 50 | -4,4 (10,6) | TAK p=0,005 |
| | Puls [liczba uderzeń/minutę] | | | 76,7 (7,5) | 50 | 72,0 (3,6) | 50 | -4,7 (11,3) | TAK p=0,005 |
| | Trójglicerydy [mg/dl] | | | 176,1 (86,8) | 50 | 134,1 (48,5) | 50 | -42,0 (101,0) | TAK p=0,005 |
| | Cholesterol LDL/HDL [mg/dl] | | | 2,24 (32,4) | 50 | 1,90 (21,2) | 50 | -0,34 (0,82) | TAK p=0,005 |

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index); FGB – poziom glukozy we krwi na czczo (fasting blood glucose); HbA1c – hemoglobina glikowana; HDL – lipoproteina o wysokiej gęstości (high density lipoprotein); IS – istotny statystycznie; LDL – lipoproteina o niskiej gęstości (low-density lipoprotein); MD – różnica średnich (ang. mean difference); OBS – okres obserwacji; SD – odchylenie standardowe (ang. odchylenie standardowe).

* podane w publikacji

** analiza eksploracyjna wnioskodawcy

^ Chorzy z umiarkowaną kontrolą glikemii na początku badania

^^ Chorzy ze słabą kontrolą glikemii na początku badania

Davies 2017a oraz Wilding 2015 – analiza post-hoc

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniono analizy post-hoc Davies 2017a oraz Wilding 2015. Analizy oparto na danych z 4 randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których oceniano kanagliflozynę w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET + SU lub z pioglitazonem względem placebo.

W publikacji Davies 2017a przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na cukrzycę typu 2 (DM2) w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. W publikacji Wilding 2015 przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od poziomu HbA1c w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2. Testowanie statystyczne parametrów dla kanagliflozyny względem placebo w ocenianych podgrupach nie było wstępnie założone, zatem nie przedstawiono wartości p. W celach opisowych przedstawiono jednak 95% przedział ufności.

Należy zaznaczyć, że uwzględnione badanie nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jednak zostały uwzględnione z uwagi na brak adekwatnych danych odpowiadających rozważanemu problemowi decyzyjnemu.

Z uwagi na powyższe, zdecydowano się napisać krótki komentarz, szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 3.19 AKL Wnioskodawcy.

W badaniach odnotowano różnice na korzyść kanagliflozyny w dawce 100 mg lub 300 mg względem placebo dla parametrów takich jak zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych, częstość występowania HbA1c <7,0%, zmiana masy ciała względem wartości początkowych, zmiana ciśnienia krwi względem wartości początkowych. Skuteczność kliniczną stwierdzono w każdej z badanych podgrup, niezależnie od występowania choroby-sercowo naczyniowej (KAN 100: LSMD= -0,95%; 95% CI: -1,28; -0,62; KAN 300: LSMD= -1,07%; 95% CI: -1,40; -0,74) lub jej braku (KAN 100: LSMD= -0,71%; 95% CI: -0,80; -0,63; KAN 300: LSMD= -0,90%; 95% CI: -0,99; -0,82) czy początkowego poziomu HbA1c:

- **HbA1c <8,0%:**
 - KAN 100: LSMD= -0,46% (95% CI: -0,55; -0,35),
 - KAN 300: LSMD= -0,65% (95% CI: -0,74; -0,55),
- **HbA1c >8,0% i <9,0%:**
 - KAN 100: LSMD= -0,91% (95% CI: -1,07; -0,75),
 - KAN 300: LSMD= -1,07% (95% CI: -1,25; -0,91),
- **HbA1c ≥9,0%:**
 - KAN 100: LSMD= -1,25% (95% CI: -1,54; -0,97),
 - KAN 300: LSMD= -1,48% (95% CI: -1,77; -1,20).

Należy zaznaczyć, że różnica średnich była tym wyższa im gorsza była początkowa kontrola glikemii.

Częstość dobrej kontroli glikemii występowała częściej w grupach stosujących KAN 100 mg lub KAN 300 mg w porównaniu do PLC w każdej z analizowanych podgrup.

Tsapas 2020 (AKL Wnioskodawcy, s. 439)

Przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem było porównanie leków obniżających poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2. Porównanie przeprowadzono dla monoterapii oraz terapii skojarzonej z MET względem placebo.

Do analizy włączono 453 badania.

Dla terapii skojarzonej z MET schematy oparte na insulinie i agonistach receptorach GLP-1 były najbardziej skuteczne w zakresie redukcji poziomu hemoglobiny glikowanej, podczas gdy pochodne sulfonilomocznika, terapia insuliną bazową i mieszaną zwiększa ryzyko hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia.

U chorych z niskim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stosujących MET, wszystkie analizowane terapie wykazały podobną skuteczność do PLC w zakresie naczyniowych punktów końcowych. U chorych z podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych stosujących MET dodanie terapii semaglutydem podawanym doustnie, empagliflozyny, lub liraglutynu zmniejszyło ogólną śmiertelność i ryzyko zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych, podczas gdy terapia skojarzona z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu lub dapagliflozyną zmniejszyła jedynie ogólną śmiertelność. Wykazano, że terapia KAN, dapagliflozyną, and empagliflozyną ma korzystny wpływ na hospitalizacje z powodu niewydolności serca i rozwój schyłkowej niewydolności nerek. U chorych stosujących KAN wykazano zwiększone ryzyko amputacji. Ryzyko to było mniejsze u chorych przyjmujących liraglutynę.

Na rycinie poniżej przedstawiono ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej oraz ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca względem placebo u pacjentów stosujących leczenie w skojarzeniu z metforminą z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było istotnie niższe w grupie stosującej inhibitory SGLT-2 (OR=0,72; CI: 0,65; 0,08) oraz dla następujących inhibitorów:

empagliflozyny (OR=0,65; CI: 0,50; 0,85) kanagliflozyny (OR=0,72; CI: 0,60; 0,87) i dapagliflozyny (OR=0,75; CI: 0,64; 0,86).

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------|
| Canagliflozin | 0.97† (0.76–1.22) | 0.68† (0.55–0.84) | 0.76† (0.59–1.00) | 1.10† (0.80–1.54) | 0.76† (0.58–0.98) | 0.82† (0.63–1.07) | 0.75† (0.55–1.03) | 0.51† (0.37–0.69) | 0.85‡ (0.46–1.56) | 0.66† (0.43–1.00) | 0.83† (0.58–1.17) | 0.72* (0.60–0.87) |
| 1.05† (0.85–1.30) | Dapagliflozin | 0.70* (0.59–0.84) | 0.79† (0.62–1.01) | 1.14† (0.84–1.56) | 0.78† (0.62–0.99) | 0.85† (0.67–1.08) | 0.78† (0.58–1.04) | 0.53† (0.39–0.70) | 0.88‡ (0.48–1.60) | 0.68† (0.45–1.02) | 0.86† (0.61–1.19) | 0.75* (0.64–0.86) |
| 0.98† (0.82–1.16) | 0.92† (0.78–1.10) | DPP-4 inhibitors | 1.13† (0.91–1.40) | 1.63† (1.22–2.18) | 1.12† (0.90–1.38) | 1.22† (0.98–1.50) | 1.11† (0.84–1.46) | 0.75† (0.57–0.98) | 1.25‡ (0.70–2.26) | 0.97‡ (0.66–1.43) | 1.22† (0.92–1.62) | 1.06† (0.96–1.17) |
| 1.06† (0.85–1.32) | 1.00‡ (0.81–1.24) | 1.08† (0.90–1.30) | Dulaglutide | 1.45† (1.04–2.01) | 0.99† (0.76–1.29) | 1.08† (0.82–1.41) | 0.98‡ (0.71–1.35) | 0.66† (0.48–0.91) | 1.11‡ (0.60–2.05) | 0.86‡ (0.56–1.31) | 1.08‡ (0.76–1.54) | 0.94‡ (0.78–1.14) |
| 1.57† (1.19–2.08) | 1.49† (1.14–1.96) | 1.62† (1.26–2.07) | 1.49† (1.13–1.97) | Empagliflozin | 0.68† (0.49–0.95) | 0.74† (0.54–1.03) | 0.68† (0.47–0.98) | 0.46† (0.32–0.67) | 0.77‡ (0.41–1.46) | 0.59† (0.37–0.94) | 0.75† (0.50–1.12) | 0.65* (0.60–0.85) |
| 1.09† (0.88–1.34) | 1.03‡ (0.83–1.27) | 1.11† (0.94–1.33) | 1.03‡ (0.83–1.28) | 0.69† (0.52–0.91) | Extended- release exenatide | 1.09† (0.84–1.42) | 0.99‡ (0.72–1.36) | 0.67† (0.49–0.92) | 1.12‡ (0.61–2.07) | 0.87‡ (0.57–1.32) | 1.09‡ (0.77–1.56) | 0.95‡ (0.79–1.15) |
| 1.24† (0.98–1.57) | 1.17† (0.93–1.48) | 1.27† (1.04–1.55) | 1.17† (0.92–1.49) | 0.79† (0.59–1.05) | 1.14† (0.90–1.44) | Liraglutide | 0.91† (0.67–1.25) | 0.62† (0.45–0.84) | 1.03‡ (0.56–1.90) | 0.80† (0.52–1.21) | 1.00‡ (0.71–1.43) | 0.87† (0.73–1.05) |
| 0.98† (0.74–1.28) | 0.93† (0.71–1.21) | 1.00‡ (0.78–1.28) | 0.92† (0.70–1.22) | 0.62† (0.45–0.86) | 0.90† (0.69–1.18) | 0.79† (0.59–1.05) | Lixisenatide | 0.68† (0.47–0.97) | 1.13‡ (0.60–2.13) | 0.87‡ (0.56–1.38) | 1.10‡ (0.74–1.63) | 0.96† (0.74–1.24) |
| 0.99‡ (0.74–1.32) | 0.94† (0.71–1.25) | 1.01† (0.78–1.31) | 0.94† (0.70–1.25) | 0.63† (0.45–0.88) | 0.91† (0.69–1.21) | 0.80† (0.59–1.08) | 1.01‡ (0.73–1.41) | Pioglitazone | 1.68† (0.89–3.16) | 1.29† (0.82–2.04) | 1.63† (1.10–2.41) | 1.42† (1.10–1.83) |
| 1.88† (1.00–3.52) | 1.78† (0.95–3.33) | 1.93† (1.04–3.57) | 1.78† (0.95–3.34) | 1.19‡ (0.62–2.29) | 1.73† (0.93–3.24) | 1.52† (0.80–2.87) | 1.93† (1.01–3.69) | 1.90† (0.99–3.66) | Oral semaglutide | 0.77‡ (0.39–1.54) | 0.97‡ (0.51–1.87) | 0.85‡ (0.47–1.51) |
| 1.01‡ (0.64–1.57) | 0.96‡ (0.61–1.49) | 1.03‡ (0.67–1.59) | 0.95‡ (0.61–1.49) | 0.64† (0.40–1.03) | 0.93‡ (0.59–1.45) | 0.81† (0.52–1.29) | 1.03‡ (0.64–1.66) | 1.02‡ (0.63–1.65) | 0.54† (0.26–1.12) | Subcutaneous semaglutide | 1.26† (0.78–2.04) | 1.10‡ (0.75–1.60) |
| 1.00‡ (0.76–1.33) | 0.95† (0.72–1.25) | 1.03‡ (0.83–1.28) | 0.95† (0.72–1.26) | 0.64† (0.46–0.88) | 0.92† (0.70–1.22) | 0.81† (0.60–1.09) | 1.03‡ (0.74–1.42) | 1.01‡ (0.73–1.41) | 0.53† (0.28–1.02) | 1.00‡ (0.62–1.61) | Sulphonylureas | 0.87† (0.65–1.17) |
| 0.96† (0.83–1.12) | 0.91† (0.79–1.06) | 0.99* (0.90–1.08) | 0.91† (0.78–1.07) | 0.61* (0.49–0.77) | 0.89† (0.76–1.03) | 0.78† (0.65–0.93) | 0.99‡ (0.79–1.24) | 0.97† (0.76–1.24) | 0.51† (0.28–0.94) | 0.96‡ (0.63–1.45) | 0.96† (0.76–1.21) | Placebo |

Rycina 1. Wyniki metaanalizy sieciowej dla ryzyka zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (z lewej) oraz ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca (z prawej) u pacjentów stosujących leczenie w skojarzeniu z metforminą z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym względem placebo.

Sharma 2018 (AKL Wnioskodawcy, s. 439)

Do analizy włączono łącznie 23 badania, w tym badanie CANTATA-SU i CANTATA-D dla KAN.

W porównaniu do inhibitorów SGLT-2, semaglutyd podawany raz w tygodniu wykazał większą skuteczność w redukcji poziomu HbA1c w 26 tyg. leczenia. Różnica średnich dla semaglutylu w dawce 1,0 mg względem inhibitorów SGLT-2 wynosiła od -0,66% dla KAN w dawce 300 mg do -1,11% dapagliflozy 5 mg. Wyniki NMA wskazują też na istotnie statystycznie większą skuteczność semaglutylu 1,0 mg w zakresie redukcji masy ciała względem wszystkich inhibitorów SGLT-2. Różnica średnich dla semaglutylu względem inhibitorów SGLT-2 wynosiła od -1,59 kg dla KAN w dawce 300 mg do -2,49 kg dla empagliflozyny 10 mg. Nie wykazano różnic w zakresie redukcji masy ciała między semaglutylem podawanym w dawce 0,5 mg i wszystkimi dawkami KAN lub dapagliflozyny. Obie dawki semaglutylu były istotnie statystycznie bardziej skuteczne w redukcji FPG niż inhibitory SGLT-2, z wyjątkiem porównania dla semaglutylu w dawce 0,5 mg a KAN w dawce 300 mg dla którego nie wykazano różnic istotnych statystycznie. Redukcja masy ciała dla obu dawek semaglutylu i KAN w dawce 300 mg była znamienne klinicznie.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione oraz szczegółowo omówione w rozdz. 3.14-3.22 AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.2.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględnione w AWA Invokana 2018

Poniższe wyniki zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4330.19.2018.

Terapia dwulekowa

Wyniki porównania bezpośredniego KAN + MET vs GLI + MET

W ciągu pierwszych 52 tyg. trwania badania CANTATA-SU odnotowano łącznie 4 zgony, po 2 (<1%) w grupie KAN (300 mg) + MET oraz GLI + 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 GLI w terapii dodanej do MET charakteryzuje się porównywalnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (nieznacznie wyższy odsetek w grupie GLI + 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 GLI 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 GLI, 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.

Tabela 25. Wyniki porównania KAN + MET vs SU + MET – analiza bezpieczeństwa

| Punkt końcowy | OBS (tyg] | Dawka KAN | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD/ NNT/NNH (95% CI) |
|--------------------------|-----------|-----------|----------------|--------------|--------------------------|-----------------------------|
| | | | KAN + MET | GLI + 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) |

| Punkt końcowy | OBS (tyg] | Dawka KAN | n/N (%) | | RR (95% CI) | RD/ NNT/NNH (95% CI) |
|--------------------------------------|-----------|-----------|--------------|------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | KAN + MET | GLI + MET | | |
| | 0-104 | 300 | 3/483 (<1)* | | 1,50 (0,25; 8,92) | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| | 52 | | 2/485 (<1)^ | | 0,99 (0,14; 7,03) | 0,00003 (-0,01; 0,01) |
| | 0-104 | | 3/485 (<1)^^ | | 1,49 (0,25; 8,88) | 0,00 (-0,01; 0,01) |
| Zakażenia dróg moczowych | 52 | 100 | 31/483 (6) | 22/482 (5) | 1,41 (0,83; 2,39) | 0,02 (-0,01; 0,05) |
| | 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) |

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); GLI – glimepiryd; KAN – kanagliflozyna; MET – metformina; NNH – ang. number needed-to-harm; NNT – ang. number needed-to-treat; OBS – okres obserwacji; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event); SITA – sitagliptyna.

*przyczyny zgonów: 1 ostre 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.

Tabela 26. 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) |

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); KAN – kanagliflozyna; MET – metformina; NNH – ang. number needed-to-harm; NNT – ang. number needed-to-treat; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. serious adverse event); SU – pochodne sulfonylomocznika.

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 27. 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) |

| Dawka KAN | interwencja | KAN/ InsGLAR | | PLC | | OR/RD (95% CI) | Wynik porównania OR/RD (95% CI) |
|--------------------------------------|--------------------|--------------|----------|-----|----------|-----------------------------|---------------------------------|
| | | N | n(%) | N | n(%) | | |
| | 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) |

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); InsGLAR – insulina glargine; KAN – kanagliflozyna; MET – metformina; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); PLC – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); SU – pochodne sulfonylomocznika.

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).

4.2.1.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – aktualizacja względem AWA Invokana 2018

Bataineh 2019

W badaniu Bataineh 2019 profil bezpieczeństwa został określony w oparciu o porównanie profilu lipidowego oraz parametry związane z funkcjonowaniem nerek. Wyniki odnoszące się do profilu lipidowego zostały przedstawione w rozdziale dot. skuteczności niniejszego opracowania. W odniesieniu do parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek odnotowano istotnie statystycznie niższe średnie stężenie BUN oraz średnie stężenie kwasu moczowego. Średnia wartość wskaźnika eGFR była wyższa w grupie stosującej KAN + MET niż w grupie GLI + MET. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie (szczegóły AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.14.6).

SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)

W badaniu SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) wśród zdarzeń niepożądanych odnotowano jedynie zdarzenia w kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych tj. zakażenie dróg moczowych u 10% (N=5) chorych i zakażenie grzybicze narządów płciowych u 18% (N=9) chorych. U chorych nie odnotowano epizodów hipoglikemii zarówno o ciężkim jak i umiarkowanym stopniu nasilenia (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.18).

CREDESCENCE (Perkovic 2019)

Wieloośrodkowe, randomizowane podwójnie zaślepienie badanie CREDESCENCE mające na celu zbadanie wpływu KAN 100 mg (N=2202) na ryzyko wystąpienia niewydolności nerek w porównaniu z PLC (N= 2199).

Wyniki badania CREDESCENCE wskazują, że ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (ESKD, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej) było istotnie statystycznie niższe w grupie KAN niż w grupie kontrolnej o 30%. Liczba zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiła odpowiednio 43,2 i 61,2. W grupie stosującej KAN wykazano także istotnie niższe ryzyko wystąpienia ESKD, podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy lub zgonu z powodu chorób nerek (o 34%; HR=0,66), ESKD ogółem (o 32%; HR=0,68), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru (o 20%, HR= 0,80) czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 39%, HR=0,61). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie ryzyka wystąpienia złamania lub amputacji (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 7.1).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

EUnetHTA 2014

Poniżej przedstawiono wyniki dot. jakości życia mierzonych kwestionariuszem EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L dla porównań KAN + MET vs GLI + MET oraz KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU.

Tabela 28. Wyniki porównania KAN + MET vs GLI + MET oraz KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU – wpływ na jakość życia

| Badanie | Kwestionariusz | Obszar | OBS | Interwencja | Wartość początkowa | | Zmiana wartości średniej względem wartości początkowej | |
|-------------------------------|----------------|----------------|---------|-------------|--------------------|-----|--|-----|
| | | | | | Średnia (SD) | N | Zmiana średniej (SD) | N |
| CANTATA-SU (EUnethTA 2014) | EQ-5D-3L | Mobilność | 52 tyg. | GLI | 1,3 (0,45) | 481 | 0,0 (0,44) | 341 |
| | | | | KAN 100 | 1,3 (0,46) | 479 | -0,1 (0,44) | 371 |
| | | | | KAN 300 | 1,3 (0,46) | 483 | -0,1 (0,44) | 365 |
| | | Lęk/depresja | | GLI | 1,3 (0,50) | 481 | 0,0 (0,49) | 342 |
| | | | | KAN 100 | 1,4 (0,54) | 478 | 0,0 (0,54) | 370 |
| | | | | KAN 300 | 1,4 (0,52) | 480 | -0,1 (0,51) | 363 |
| | | Ból/dyskomfort | | GLI | 1,6 (0,55) | 481 | 0,0 (0,50) | 342 |
| | | | | KAN 100 | 1,6 (0,55) | 479 | -0,1 (0,54) | 371 |
| | | | | KAN 300 | 1,6 (0,54) | 483 | -0,1 (0,53) | 365 |
| CANTATA-D2 (EUnethTA 2014) | EQ-5D-5L | Mobilność | 52 tyg. | SITA | 1,6 (0,84) | 377 | 0,0 (0,76) | 214 |
| | | | | KAN 300 | 1,6 (0,83) | 372 | -0,1 (0,76) | 250 |
| | | Lęk/depresja | | SITA | 1,6 (0,80) | 377 | 0,0 (0,75) | 213 |
| | | | | KAN 300 | 1,6 (0,83) | 373 | -0,1 (0,78) | 251 |
| | | Ból/dyskomfort | | SITA | 2,0 (0,81) | 377 | 0,0 (0,82) | 214 |
| | | | | KAN 300 | 2,0 (0,97) | 373 | -0,1 (0,94) | 251 |

EQ-5D - Kwestionariusz europejski mierzący jakość życia (ang. Euro-Quality of Life Questionnaire); GLI – glimepiryd; KAN – kanagliflozyna; MET – metformina; NNH – ang. number needed-to-harm ; NNT – ang.number needed-to-treat; OBS – okres obserwacji; RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SITA – sitagliptyna.

Kanagliflozyna, sitagliptyna, oraz glimepiryd nie wpływały na jakość życia, mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D w okresie obserwacji trwającym 1 rok.

Badanie Lou 2020

Meta-analiza, w której uwzględniono łącznie 78 RCT z udziałem 85 122 pacjentów. Przeszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed, Embase Cochrane Library oraz w innych źródłach dla okresu do 24 października 2019 r. Włączono badania, w których inhibitory SGLT-2 porównywano względem placebo lub dowolnym aktywnym komparatorem oraz raportowano częstość złamań.

Ogólna częstość złamań w grupie stosującej inhibitory SGLT-2 wynosiła 2,56% w porównaniu z 2,77% w grupie kontrolnej (OR=1,03; 95% CI: 0,95, 1,12; p=0,49). W porównaniu z leczeniem kontrolnym leczenie kanagliflozyną prowadziło do wyższego odsetka złamań (OR=1,17; 95% CI: 1,00, 1,37; p=0,05), nie zaobserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z dapagliflozyną (OR=1,02; 95% CI: 0,90, 1,15; p=0,79) lub empagliflozyną (OR=0,89; 95% CI: 0,73; 1,10; p=0,30).

Analiza w podgrupach wykazała, że w okresie obserwacji trwającym krócej niż 52 tygodnie, inhibitory SGLT-2 zmniejszały częstość złamań o 29% (OR=0,71; 95% CI: 0,55, 0,9); p=0,01), ale odnotowana korzyść została utracona dla okresu obserwacji dłuższego niż 52 tygodnie (OR=1,08; 95% CI: 0,98, 1,18; p=0,12).

Badanie Shi 2020

Meta-analiza, w której uwzględniono łącznie 51 RCT obejmujących 24 371 pacjentów (12 208 otrzymało dużą dawkę, a 12 163 otrzymało małe dawki inhibitorów SGLT-2). Przeszukiwanie systematyczne przeprowadzono w bazach PubMed, Embase Cochrane Library dla okresu od 1 stycznia 2006 r. do 10 marca 2020 r. Włączono badania, w których raportowano zdarzenia niepożądane wywołane wysokimi i niskimi dawkami inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z T2DM.

Ogólnie heterogeniczność wśród włączonych badań była stosunkowo niska (I2 <50% dla każdego wyniku). Nie stwierdzono istotnych różnic między wysokimi i niskimi dawkami inhibitorów SGLT-2 pod względem: bezpieczeństwa ogólnego (w tym wszelkich zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia i zgonu) i bezpieczeństwa specyficznego (ang. specified safety) (w tym infekcji i zakażeń pasożytniczych, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, AE związanych z diurezą osmotyczną, objętością, z nerkami oraz metabolizmem i odżywianiem). Odnotowano, natomiast niewielki wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leków (RR=1,08; 95% CI: 1,01-1,16), głównie w przypadku kanagliflozyny (RR=1,17; 95% CI: 1,05-1,30). Analizy podgrup były zgodne z głównymi wynikami.

Należy jednak zaznaczyć, że nie wiadomo czy zdarzenia niepożądane mogą być zależne od dawki po długotrwałym leczeniu inhibitorami SGLT-2. Wszystkie uwzględnione badania RCT miały stosunkowo krótki czas obserwacji.

Badanie Pelletier 2021

Przegląd systematyczny, w którym uwzględniono łącznie 47 meta-analiz oceniających zdarzenia niepożądane inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. Przeszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed, Embase Cochrane Library dla okresu od początku istnienia baz do 2 września 2020 r.

Większość ilościowych przeglądów systematycznych dotyczących zdarzeń niepożądanych inhibitorów SGLT-2 charakteryzowało się niską jakością metodologiczną. Mimo prawie 50 przeglądów systematycznych wciąż istnieje niepewność dot. ryzyka istotnych działań niepożądanych.

Kanagliflozyna była jedynym inhibitorem związanym ze zwiększonym ryzykiem amputacji, było to jednak spowodowane wynikami jednego randomizowanego badania. Spośród nich 64 wyniki (20%) były istotne statystycznie.

Kanagliflozyna

Odnotowano 312 estymacji punktowych (ang. point estimates, PE) dla 50 zdarzeń niepożądanych z 37 przeglądów systematycznych.

Podczas stosowania KAN w porównaniu do placebo i aktywnych komparatorów stale raportowano zwiększone ryzyko infekcji dróg rodnych (34/37 PE w 12 przeglądach), zaobserwowano zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych (3/4 PE w 4 przeglądach). We włączonych badaniach raportowano istotny wzrost (4/19 PE) oraz spadek (3/19 PE) epizodów hipoglikemii oraz wzrost nie-ciężkich epizodów hipoglikemii względem placebo (1/1 PE). Raportowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia epizodu hipoglikemii u pacjentów stosujących kanagliflozynę w połączeniu z metforminą i sulfonilomocznikiem.

Dodatkowo, kanagliflozyna była niekonsekwentnie związana z istotnym wzrostem zdarzeń niepożądanych związanych z utratą płynów (np. niedociśnienie ortostatyczne, hipowolemia) względem placebo oraz aktywnych komparatorów (1/14 PE). Kanagliflozyna była związana ze zwiększeniem ryzyka hipowolemii względem PLC (1/1 PE) oraz diurezy osmotycznej względem zarówno PLC jak i aktywnych komparatorów (4/8 PE). W jednym badaniu raportowano istotną zależność pomiędzy KAN a cukrzycową kwasicy ketonową w porównaniu do PLC oraz do aktywnych komparatorów (1/5 PE).

Stosowanie KAN było niekonsekwentnie związane ze złożonymi zdarzeniami niepożadanymi związanymi z nerkami (np. schyłkowa niewydolność nerek, podwojenie poziomu kreatyniny w surowicy, zgon z powodu chorób nerek, zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej) względem placebo oraz aktywnych komparatorów (2/5 PE). Raportowano istotną zależność pomiędzy KAN względem PLC dla wzrostu występowania częstotomoczu (1/1 PE), wzrostu stężenia magnezu (2/2) oraz nudności (2/5 PE).

Stosowanie kanagliflozyny w miejsce placebo było niekonsekwentnie związane z istotnym wzrostem wszystkich zdarzeń niepożądanych (1/13 PE). Odnotowano istotny spadek ryzyka raka przewodu pokarmowego (2/3 PE) oraz spadek poziomu aminotransferazy asparaginianowej (1/1 PE) w grupie stosującej KAN względem PLC oraz aktywnych komparatorów.

Badanie Caparotta 2021

Przegląd systematyczny, w którym uwzględniono łącznie 37 badań obserwacyjnych (N=1 300 184 dorosłych pacjentów, okres obserwacji: 910 577 osobolat). Przeszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed, Embase Cochrane Library dla okresu od listopada 2012 r. do grudnia 2020 r. Włączono badania obserwacyjne badające skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna), w których przedstawiono wyniki oceniające występowanie: chorób sercowo-naczyniowych, ostrego uszkodzenia nerek, amputacji kończyny dolnej, cukrzycowej kwasicy ketonowej, złamania kości, zakażenia dróg moczowych,

zakażenia grzybiczego narządów płciowych, hipoglikemii, zapalenia trzustki i żyłnej choroby zakrzepowatorowej.

W przypadku wyników odnoszących się do choroby sercowo-naczyniowej oraz śmiertelności badania obserwacyjne potwierdziły bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 i ściśle korelowały z wynikami badań RCT. Przedział estymacji punktowych (ang. point estimate range, PER) dla HR w przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 0,78-0,94, PER HR dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca wyniósł 0,48-0,79.

W przypadku wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowanie inhibitorów SGLT-2 nie było związane ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek (PER HR: 0,40–0,96), złamania (PER HR: 0,87–1,11), hipoglikemii (PER HR: 0,76–2,49) lub zakażeniem dróg moczowych (PER HR 0,72–0,98). Odnotowano możliwy związek z zakażeniem grzybiczym narządów płciowych (PER HR 2,08–3,15) i prawdopodobny związek z amputacją kończyny dolnej (PER HR: 0,74–2,79) oraz cukrzycową kwasicą ketonową (PER HR 0,96–2,14), ale wyniki związane są ze znaczną niepewnością.

Podsumowując, u pacjentów z cukrzycą typu 2, inhibitory SGLT-2 wydają się być bezpieczne w odniesieniu do chorób układu krążenia i mogą przynosić korzyści w przypadku prewencji pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. W odniesieniu do bezpieczeństwa, inhibitory SGLT-2 mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia grzybiczego narządów płciowych, amputacji kończyny dolnej oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej, jednak wymagane są badania o dłuższym okresie obserwacji.

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

Produkt leczniczy Invokana we wnioskowanym wskazaniu był przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. (AWA Invokana 2018), zatem w niniejszym opracowaniu przedstawiono aktualizację informacji dot. bezpieczeństwa.

Oprócz niżej wymienionych dokumentów Wnioskodawca przedstawił również ocenę bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC z 2017 r. oraz 2018 r., FDA z lat 2015-2018 r., URPLW MiPB z 2016 r. oraz zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych z baz ADRReports oraz WHO UMC (szczegóły: rozdział 3.22 AKL Wnioskodawcy).

Dodatkowo odnaleziono komunikat FDA z dnia 26.08.2020 r.

ChPL Invokana

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, zakażenie drożdżakowe pochwy;
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zakażenia dróg moczowych, wysypka lub zaczerwienienie prącia lub napletka (zakażenie drożdżakowe), zmiany w oddawaniu moczu (w tym nadmierne wydalenie moczu lub potrzeba częstszego oddawania moczu, nagła potrzeba oddania moczu, potrzeba oddawania moczu w nocy), zaparcie, uczucie pragnienia, nudności, zmiany stężeń cholesterolu, zwiększenie liczby czerwonych krwinek (hematokrytu) w badaniach krwi.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Wg ChPL leku Invokana szczególną uwagę należy zwrócić na:

- zaburzenia czynności nerek;
- stosowanie u pacjentów z ryzykiem działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową;
- cukrzycową kwasicę ketonową;
- amputacje kończyn dolnych;
- martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera);
- zwiększone wartości hematokrytu.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat częściej stwierdzano działania niepożądane, związane z nadmierną utratą płynów (np. zawroty głowy, związane ze zmianą pozycji ciała, niedociśnienie ortostatyczne, niedociśnienie). Ponadto, u tych pacjentów notowano większe spadki wartości eGFR.

FDA 2020 – ulotka

Informacje przedstawione w ulotce FDA 2020 były zbieżne z informacjami przedstawionymi w ChPL leku Invokana.

FDA 2020b

Komunikat FDA dotyczący bezpieczeństwa Kanagliflozyny z 26.08.2020 r.

Na podstawie przeglądu nowych danych z trzech badań klinicznych przeprowadzonego przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) usunięto specjalne ostrzeżenie (ang. boxed warning) o ryzyku amputacji z ulotki leku przeciwcukrzycowego kanagliflozyna (Invokana, Invokamet, Invokamet XR).

Nowo zidentyfikowany efekt kanagliflozyny na choroby serca i nerek uwidacznia znacznie zwiększoną korzyść związaną ze stosowaniem tego leku. Informacje dotyczące bezpieczeństwa z ostatnich badań klinicznych sugerują również, że ryzyko amputacji, chociaż nadal wzrasta w przypadku kanagliflozyny, jest niższe niż opisane wcześniej, szczególnie gdy jest odpowiednio monitorowane. Na podstawie powyższych rozważań, zawniosowano, że ostrzeżenie powinno zostać usunięte. Ryzyko amputacji związane z kanagliflozyną pozostaje i jest nadal opisane w części „ostrzeżenia i środki ostrożności” ulotki produktu leczniczego.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca ubiega się o poszerzenie obecnego wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Invokana o populację chorych:

- **dla terapii skojarzonej dwulekowej** populacja docelowa ma obejmować chorych bez względu na poziom HbA1c (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe,
- **dla terapii skojarzonej trójlekowej** populacja docelowa ma obejmować chorych z HbA1c $<8\%$ lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.¹⁴

Wnioskowaną interwencję zawężono do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej schematów tj. KAN z metforminą (MET) oraz KAN + MET + pochodne sulfonilomocznika (SU).

Ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa oparto głównie na 3 randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność kanagliflozyny w terapii dwulekowej z metforminą (CANTATA-SU, Bataineh 2019) w porównaniu z GLI + MET i terapii trójlekowej KAN + MET + SU vs. SITA + MET + SU (CANTATA-D2).

Wyniki badań CANTATA-SU, CANTATA-D2 oraz wyniki porównania pośredniego KAN + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU zostały przedstawione w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania (AWA Invokana 2018). W ww. badaniach nie przedstawiono analizy w podgrupach, zatem zawężenie do obecnie refundowanego wskazania nie zostało oparte o wyniki skuteczności badań włączonych do analizy w 2018 r. Poniżej przedstawiono wyniki zaprezentowane w poprzednim raporcie.

W wysokiej jakości badaniach randomizowanych CANTATA-SU oraz CANTATA-D2 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność (hipoteza superiority) KAN o dawce 300 mg względem komparatorów GLI oraz SITA dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych. W przypadku KAN o niższej dawce wykazano, że kanagliflozyna stosowana w dawce 100 mg jest nie gorsza (hipoteza non-inferiority) niż glimepiryd w zakresie zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) dla okresu obserwacji wynoszącego 52 oraz 104 tygodnie.

¹⁴ Z uwagi na to, że Invokana jest już refundowana w populacji stosującej terapię trójlekową z pewnymi ograniczeniami w analizie wnioskodawcy uwzględniono populację, o którą refundacja zostanie rozszerzona. Produkt leczniczy Invokana był oceniany przez Agencję w 2018 r., wniosek dotyczył takiego samego wskazania jak obecne, opinia RP i rekomendacja Prezesa były pozytywne warunkowe, ale lek został objęty refundacją we wskazaniu zawężonym. Obecnie wszystkie flozyny są refundowane w ramach jednej grupy limitowej 251.0 w tym samym wskazaniu tj. *Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.*

W ramach analizy drugorzędowych punktów końcowych, w przypadku których nie założono hipotezy badawczej, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść badanej interwencji dla obu dawek kanagliflozyny dla m.in.: zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m², zmiany skurczowego ciśnienia krwi, zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi. W przypadku kanagliflozyny podawanej w dawce 300 mg wyniki osiągnęły lepsze wartości numeryczne dla ocenianych parametrów klinicznych, nie analizowano jednak czy odnotowane różnice są znamienne statystycznie.

Nie wykazano wpływu kanagliflozyny, sitagliptyny, oraz glimepirydu na jakość życia, mierzoną kwestionariuszami SF-36 oraz EQ-5D w okresie obserwacji trwającym 1 rok. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między KAN 300 mg a SITA w zakresie częstości występowania poprawy jakości życia zależnej od masy ciała mierzonej kwestionariuszem IWQOL-Lite.

W ramach oceny skuteczności schematu 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. 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 średniej zmiany stężenia HbA_{1c} oraz częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA_{1c} wynoszącego poniżej 7,0% po 26 tygodniach terapii. Odnotowano natomiast statystycznie istotne różnice na korzyść technologii ocenianej w zakresie spadku masy ciała względem wartości wyjściowych.

Głównym badaniem eksperymentalnym wskazującym na skuteczność kanagliflozyny w populacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest projekt CANVAS. W projekcie 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 (N=10 142). W badaniu CANVAS odnotowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego tj. ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nieprowadzących do zgonu w grupie stosującej KAN, niż w grupie PLC (HR=0,86; 95% CI: 0,75; 0,97). Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (HR=0,87; 95% CI: 0,74; 1,01).

Wyniki przytoczonych poniżej badań, stanowiących aktualizację względem AWA Invokana 2018, potwierdzają skuteczność kanagliflozyny. Należy jednak zaznaczyć, że nie odnaleziono badań obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy, w oparciu o które możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów.

W niskiej jakości randomizowanym badaniu Bataineh 2019 wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA_{1c}, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężenia cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN (300 mg) + MET oraz grupie GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W badaniu wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność kanagliflozyny w odniesieniu do obniżenia średniego poziomu stężenia FBG oraz odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu LDL na niekorzyść badanej interwencji.

Skuteczność praktyczna kanagliflozyny stosowanej w schemacie KAN + MET i/lub + GLIK została potwierdzona w jednoramiennym badaniu obserwacyjnym SITA-CANA. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i słabą kontrolą glikemii (HbA_{1c}: 7,5–9,5%) sitagliptynę oraz w stosownych przypadkach, gliklazyd zastąpiono kanagliflozyną. Po 26 tygodniowym okresie badania dobrą kontrolę glikemii odnotowano u 42% pacjentów. Odnotowano również istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla, między innymi: zmiany stężenia HbA_{1c} względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Pod koniec okresu badania KAN w dawce 100 mg stosowało 17 (34%) pacjentów, natomiast KAN 300 mg stosowało 33 (66%) chorych.

Należy zaznaczyć, że populacja w badaniach włączonych do analizy dla terapii trójlekowej nie odpowiada w pełni populacji docelowej w rozważanym problemie decyzyjnym. Mianowicie, w badaniu CANTATA-D2 poziom HbA_{1c} poniżej 8,0% odnotowano u blisko 50% chorych w grupie badanej oraz kontrolnej, ponadto z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową. Natomiast, w chwili rozpoczęcia badania CANTATA-MSU stężenie HbA_{1c} < 8% odnotowano u ok. 50% chorych stosujących KAN i PLC (szczegóły: rozdz. 4.1.4). W badaniach dla schematów trójlekowych nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy, pozwalających na ocenę skuteczności klinicznej względem komparatorów.

W związku z powyższym, w ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych z HbA_{1c} <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego uwzględniono analizy post-hoc Davies 2017a oraz Wilding 2015. Analizy oparto na danych z 4 randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których

oceniało kanagliflozynę w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET + SU lub z pioglitazonem względem placebo.

Na podstawie ww. analiz post-hoc stwierdzono, że wyniki dla skuteczności oraz bezpieczeństwa były zasadniczo zgodne w analizowanych podgrupach pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz różnym ryzykiem wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej czy różnym początkowym poziomem HbA1c. Należy jednak zaznaczyć, że różnica w wartościach średnich HbA1c była tym wyższa im gorsza była początkowa kontrola glikemii.

W odniesieniu do bezpieczeństwa, hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU.

W badaniu CANVAS wykazano m.in. wyższe ryzyko złamań oraz amputacji w grupie stosującej kanagliflozynę względem placebo. W badaniu randomizowanym CREDENCE (Perkovic 2019) nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka złamań oraz amputacji dla KAN 100 mg względem placebo.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z danymi przedstawionymi w meta-analizie Lou 2020 (N=85 122) badającej ryzyko złamań u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących inhibitory SGLT2, kanagliflozyna jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamań (OR=1,17; 95% CI: 1,00, 1,37; p=0,05), w przeglądzie systematycznym meta-analiz Pelletier 2021 zaobserwowano zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych. Kanagliflozyna była jedynym inhibitorem związanym ze zwiększonym ryzykiem amputacji, było to jednak spowodowane wynikami jednego badania klinicznego. Natomiast w przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych Caparotta 2021 stwierdzono, że inhibitory SGLT2 tj. kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia grzybiczego narządów płciowych, amputacji kończyny dolnej oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej, jednak wymagane są badania o dłuższym okresie obserwacji.

W meta-analizie Shi 2020 nie wykazano różnic w bezpieczeństwie ogólnym i specyficznym (ang. specified safety) pomiędzy grupami stosującymi wysokie i niskie dawki kanagliflozyny. Należy jednak zaznaczyć, że nie wiadomo czy zdarzenia niepożądane mogą być zależne od dawki po długotrwałym leczeniu inhibitorami SGLT2. Wszystkie uwzględnione badania RCT miały stosunkowo krótki czas obserwacji.

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

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna, KAN) w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Invokana jest objęty finansowaniem we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wniosek dotyczy więc rozszerzenia obecnego wskazania refundacyjnego o stosowanie kanagliflozyny w następujących przypadkach:

- w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz
- w terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) <8% lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Technika analityczna

Jako podstawową technikę analityczną zastosowano technikę użyteczności kosztów (CUA). Uzupełniając zestawiono koszty i konsekwencje leczenia rozpatrywanymi technologiami.

Porównywane interwencje

Wnioskowane interwencje obejmują dwu- i trójlekowe schematy z kanagliflozyną w dawce 100 mg lub 300 mg¹⁵. Według założeń wnioskodawcy, najczęstszym schematem dwulekowym, w którym może być stosowana kanagliflozyna jest połączenie z metforminą (KAN + MET), a schematem trójlekowym – kanagliflozyna z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (KAN + MET + SU). Uzasadnienie wnioskodawcy zostało przedstawione w dołączonej do wniosku APD (rozdz. 3.1).

Oceniane interwencje porównano z opcjami terapeutycznymi, które z największym prawdopodobieństwem zostaną zastąpione przez kanagliflozynę w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego. Wnioskodawca przyjął jako komparatory następujące schematy:

- metforminę z pochodną sulfonilomocznika (MET + SU) jako komparator dla terapii dwulekowej;
- insulinę bazową z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (INS + MET + SU) jako komparator dla terapii trójlekowej¹⁶.

Komentarz do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy pacjenta i płatnika publicznego.

¹⁵ Wniosek dotyczy wyłącznie kanagliflozyny w dawce 100 mg, jednak zgodnie z ChPL Invokana, dawka może zostać zwiększona do 300 mg u pacjentów dobrze tolerujących lek i wymagających lepszej kontroli glikemii. Zwiększona dawka została uwzględniona w analizach wnioskodawcy w postaci 3 tabletek po 100 mg. W obrocie jest dostępny nierefundowany produkt Invokana w dawce 300 mg, jednak nie stanowi on przedmiotu wniosku.

¹⁶ Dodatkowo w AE wnioskodawcy przedstawiono porównanie ze schematem opierającym się na nierefundowanej w Polsce sitagliptynie: SITA + MET + SU.

Horyzont czasowy

Koszty i efekty zdrowotne oszacowano w 43-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za dożywotni.

Model

W analizie ekonomicznej wykorzystano model zaimplementowany w skoroszybie MS Excel.

Przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 rok i stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Źródła danych o skuteczności klinicznej kanagliflozyny w dawce 100 mg i 300 mg (3 x 100 mg) względem komparatorów uwzględnionych w AE obejmują:

- badanie RCT CANTATA-SU, porównujące schemat KAN + MET ze skojarzeniem metforminy i glimepirydu (pochodnej sulfonilomocznika);
- porównanie pośrednie schematu KAN + MET + SU vs terapia skojarzona: insulina glargine (INS) + MET + SU, na podstawie badań RCT CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009 przez wspólny komparator techniczny MET + SU + PLC (placebo).

Z badania CANTATA-SU wynika brak istotnych różnic pomiędzy KAN 100 mg a komparatorem w zakresie zmian stężenia HbA_{1c} i częstości osiągnięcia docelowego stężenia tego parametru. Różnica w obu punktach była istotna statystycznie na korzyść KAN w przypadku dawki 300 mg. Natomiast przewagę KAN w obu dawkach nad komparatorem wykazano m.in. pod względem zmiany glikemii na czczo, zmiany masy ciała oraz zmiany ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Porównanie pośrednie KAN + MET + SU vs INS + MET + SU wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy KAN w obu dawkach a komparatorem w zakresie zmiany poziomu HbA_{1c} i częstości występowania docelowego poziomu HbA_{1c}. Stwierdzono występowanie większej redukcji masy ciała po 26 tyg. leczenia. Szczegółowe omówienie wyników znajduje się w rozdz. 4 AWA.

[Redacted content]

| [Redacted] | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | | [Redacted] | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

[Redacted content]

[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]

Uwzględnione koszty

Koszt kanagliflozyny

Choć formalnie wniosek dotyczy kanagliflozyny w dawce 100 mg, z zapisów ChPL i z badań klinicznych włączonych do analiz wnioskodawcy wynika możliwość stosowania dawki 300 mg u pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie KAN i jednocześnie wymagają lepszej kontroli glikemii.

[Redacted]

[Redacted]

| | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Pozostałe koszty

Oprócz kosztów kanagliflozyny, w modelu uwzględniono następujące różniące koszty medyczne:

- doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy i pochodnych sulfonylomocznika¹⁷),
- insulin,
- pasków do oznaczania glikemii,
- leczenia powikłań cukrzycy typu 2.

Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych i koszty podania leku uznano za nieróżniące, w związku z czym pominięto je w analizie. Najistotniejsze parametry kosztowe uwzględnione w modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis wszystkich uwzględnionych kosztów oraz założeń znajduje się w rozdz. 8. AE wnioskodawcy.

Tabela 34. Najważniejsze parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy

| Parametr kosztowy | Koszt [PLN] / rok | |
|---|-------------------|---------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
| Koszty leków <75 r.ż. | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| SU | 56,55 | 220,49 |
| MET | 134,76 | 235,13 |
| Insulinoterapia złożona | 1 617,46 | 1 958,04 |
| Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe) | 546,45 | 620,67 |
| Koszty leków ≥75 r.ż. | | |
| | | |
| | | |
| | | |

¹⁷ Koszt pochodnych sulfonylomocznika oszacowano na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań glimepirydu, gliklazydu i glipizydu oraz zdefiniowanej dawki dobowej (DDD) wg WHO.

| Parametr kosztowy | Koszt [PLN] / rok | |
|--|-------------------|---------------------|
| | Perspektywa NFZ | Perspektywa wspólna |
| SU | 220,49 | 220,49 |
| MET | 235,13 | 235,13 |
| Insulinoterapia złożona | 1 958,04 | 1 958,04 |
| Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe) | 620,67 | 620,67 |
| Koszty leczenia powikłań cukrzycowych | | |
| [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] |

Użyteczności stanów zdrowia

Podczas modelowania uwzględniono wyjściową użyteczność dla niepowikłanej cukrzycy typu 2 [redacted]. Źródłem wszystkich wartości użyteczności był przegląd Beaudet 2014, w którym wyłoniono publikacje mierzące jakość życia chorych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D. Zestaw użyteczności zastosowany w analizie podstawowej przedstawia kolejna tabela.

Tabela 35. Wartości użyteczności wykorzystane w analizie podstawowej (AE wnioskodawcy)

| [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] | |

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Wnioskodawca przeprowadził obliczenia z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), oddzielnie dla kanagliflozyny w dawce 100 mg [redacted] w schemacie dwu- i trójlekowym. Wszystkie obliczenia przedstawiono w dwóch wariantach: bez RSS i 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] | [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] | [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] | [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] |



Zestawienie kosztów i konsekwencji leczenia

Wnioskodawca wykonał dodatkowo zestawienie kosztów i konsekwencji dla wszystkich technologii objętych analizą. Wyniki zebrano w tabelach poniżej, osobno dla wariantu bez RSS i uwzględniającego 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 content]

| [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 content]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej w odniesieniu do progu opłacalności aktualnego na dzień publikacji AWA, tj. 155 514 PLN/QALY.

[Redacted content]

[Redacted content]

| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

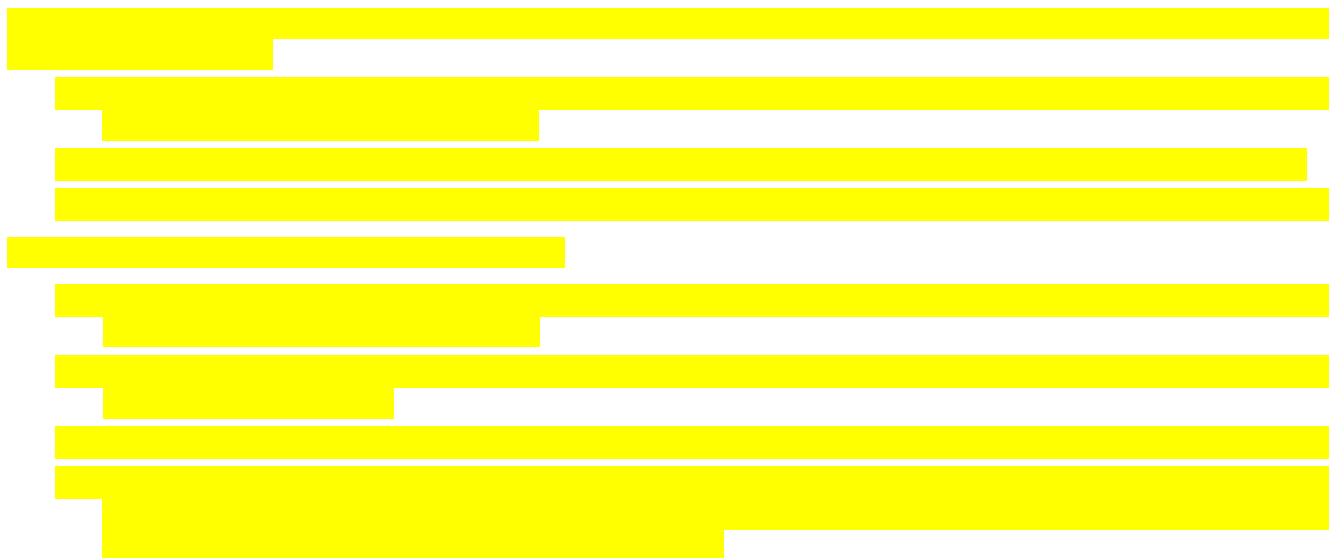
[Redacted content]

[Redacted content]

W związku z odnalezieniem badania randomizowanego CANTATA-SU wykazującego wyższą skuteczność kanagliflozyny z metforminą nad glimepirydem (pochodną sulfonilomocznika) z metforminą, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości w postaci analizy jednokierunkowej i scenariuszowej. Pełny wykaz testowanych parametrów wraz z zakresem zmienności oraz uzasadnieniem znajduje się w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.



Wnioskodawca nie przeprowadził wielokierunkowej probabilistycznej analizy wrażliwości, tym samym nie określając prawdopodobieństwa z jakim kanagliflozyna może okazać się efektywna kosztowo w przypadku objęcia refundacją.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?) | 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? | ? | <p>Wniosek dotyczy produktu leczniczego Invokana w dawce 100 mg. Analizy wnioskodawcy przedstawiają wyniki osobno dla dawek 100 mg (1 tabletki) i 300 mg (3 tabletki). Formalnie taka sytuacja jest dopuszczalna, natomiast należy zauważyć, że w obrocie jest dostępny nierefundowany produkt Invonaka o mocy 300 mg, który nie jest objęty wnioskiem.</p> <p>Ponadto wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie kanagliflozyny w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Skutkuje to możliwością stosowania KAN w różnych schematach, zalecanych przez wytyczne krajowe oraz międzynarodowe, wykraczających poza interwencje uwzględnione w analizach: KAN + MET i KAN + MET + SU.</p> <p>W związku z powyższym stwierdza się niepełną zgodność interwencji z treścią wniosku.</p> |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | ? | <p>Zaproponowane przez wnioskodawcę technologie alternatywne nie wyczerpują technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, grono komparatorów dla terapii trójlekowej (KAN+MET+SU) należy poszerzyć o skojarzenie insuliny bazowej z metforminą, które jest zalecane na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z KAN.</p> |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-------------------------|--|
| | | Obszerniejszy komentarz do wyboru komparatorów przedstawiono w rozdziale 3.6 AWA. |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? | TAK | Wnioskodawca przeprowadził AE z wykorzystaniem techniki kosztów użyteczności, uzupełniając ją o zestawienie kosztów i konsekwencji. |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | Analiza uwzględnia perspektywę płatnika publicznego i perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy. |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK | Dane o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej interwencji oraz komparatorów pochodzą z badań RCT odnalezionych w przeglądzie systematycznym. |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy? | TAK | Przyjęto 43-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni. |
| 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 (5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych). |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo? | TAK | – |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia? | TAK | – |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości? | ? | Przeprowadzono jednokierunkową i scenariuszową analizę wrażliwości, bez probabilistycznej analizy wrażliwości. |

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy)

- W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością.

Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji

Jedno z zastrzeżeń AOTMiT dotyczy niecałkowitej zgodności wniosku z interwencją ocenianą w analizie. Prezentacja wnioskowana to Invokana, 100 mg, tabl. powł. Tymczasem efektywność kosztową oceniono osobno dla dawek 100 mg i 300 mg (3 x 100 mg). W obu scenariuszach założono, że pacjent stosuje jedną dawkę przez cały czas trwania analizy. Przeprowadzenie analiz osobno dla obu dawek przekłada się na niepewność oszacowań. W rzeczywistości koszty ponoszone przez płatnika publicznego nie będą odpowiadały żadnemu z przedstawionych scenariuszy, ponieważ pewna grupa pacjentów będzie stosowała zwiększoną dawkę 300 mg, a pozostali dawkę podstawową – 100 mg. Choć według szacunków wnioskodawcy przedstawionych w AWB, dawka 300 mg może być przyjmowana przez ok. 22% pacjentów, trudno określić po jakim czasie może nastąpić zwiększenie dawki.

W ramach niezgodności wnioskowanej interwencji z ocenianą, uwagę zwraca także kwestia zawężenia możliwych opcji terapeutycznych uwzględniających kanagliflozynę. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, w tym PTD 2020 i AACE/ACE 2020, możliwe do zastosowania w terapii dwulekowej – oprócz metforminy – są m.in. pochodne sulfonylomocznika, refundowane w przedmiotowym wskazaniu. W związku z tym, zdaniem AOTMiT, terapia skojarzona KAN + SU również powinna zostać uwzględniona w analizach wnioskodawcy.

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Na etapie selekcji komparatorów nie uwzględniono insuliny bazowej skojarzonej z metforminą. Schemat INS + MET jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z KAN. Biorąc pod uwagę, że leczenie to jest finansowane ze środków

publicznych, powinno zostać uznane za technologię alternatywną dla KAN + MET + SU. Komentarz do wyboru komparatorów przez wnioskodawcę znajduje się w rozdz. 3.6 AWA.

- Model nie uwzględnia kosztów zdarzeń niepożądanych charakterystycznych dla kanagliflozyny, tj. grzybiczych infekcji narządów płciowych. Zgodnie z ChPL Invokana, *kandydozę sromu i pochwy (...)* stwierdzano u odpowiednio 10,4% i 11,4% kobiet leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg i 300 mg, w porównaniu z 3,2% dla placebo. Co ważne, objawy te nie występują w przypadku stosowania pochodnych sulfonylomocznika i insuliny, w związku z czym koszty diagnostyki i leczenia infekcji grzybiczych powinny zostać włączone po stronie KAN. Ta kwestia została podniesiona w rekomendacjach refundacyjnych NICE 2014 i PBAC 2013. Ponadto w rekomendacji PBAC 2013 zaproponowano współpłacenie wnioskodawcy związane ze zwiększoną częstością wspomnianych infekcji, co może wskazywać na wagę problemu.
- Brak probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) uniemożliwia ocenę prawdopodobieństwa, z jakim oceniana interwencja może być efektywna kosztowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 14 AE wnioskodawcy)

Dodatkowe ograniczenia i komentarz analityka Agencji

- Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio schemat KAN + MET + SU vs INS + MET + SU, w związku z czym konieczne było uwzględnienie w modelu danych o skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie porównania pośredniego przez wspólny komparator techniczny: PLC + MET + SU.
- W związku z nieodnalezieniem badań odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa insuliny NPH w schemacie INS + MET + SU, przyjęto założenie o równoważności dawkowania insuliny NPH i glargine.
- Szereg kluczowych założeń i danych wejściowych do modelu wnioskodawcy ma oparcie w badaniu UKPDS 1998, oceniającym zmiany poziomu HbA_{1c} u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych nefarmakologicznie i u stosujących farmakoterapię. Od daty publikacji badania upłynęło przeszło 20 lat, w czasie których standard leczenia cukrzycy typu 2 uległ zmianie. Z tego względu wyniki badania – i w konsekwencji wszystkie założenia poczynione na jego podstawie – mogą nie odzwierciedlać prawidłowo rzeczywistej sytuacji.

- Nie przedstawiono danych długoterminowych i danych o skuteczności praktycznej KAN w ocenianym wskazaniu, a modelowanie w dożywotnim horyzoncie czasowym zostało przeprowadzone na podstawie badań z okresem obserwacji nieprzekraczającym 2 lat.

W odpowiedzi na prośbę AOTMiT zawartą w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca zaktualizował analizy i dołączony arkusz kalkulacyjny pod względem wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, Obwieszczenia MZ na styczeń 2021 r., danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do listopada 2020 r. i współczynnika inflacji według danych GUS za grudzień 2020 r.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono ocenę spójności wewnętrznej, nie stwierdzając błędów w strukturze i funkcjonowaniu modelu. Szczegółowy opis walidacji wewnętrznej znajduje się w rozdz. 13.1 AE wnioskodawcy.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz farmakoekonomicznych odpowiadających przedmiotowemu problemowi zdrowotnemu. Odnaleziono 11 analiz, z których każda wykazała efektywność kosztową kanagliflozyny względem komparatorów. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę, że ze względu na niejednorodne założenia oraz zróżnicowane systemy refundacyjne różnych krajów, porównywanie wyników tych analiz jest obciążone niepewnością.

Wnioskodawca uznał przeprowadzenie walidacji zewnętrznej za niemożliwe z uwagi na brak opublikowanych długoterminowych badań odpowiadających niniejszej analizie. Podkreślono jednak problem ograniczonych dowodów na skuteczność leków hipoglikemizujących, w tym kanagliflozyny, w długiej perspektywie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja struktury modelu oraz danych wejściowych nie wykazała krytycznych błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W dniu publikacji analizy weryfikacyjnej obowiązuje Obwieszczenie Ministra Zdrowia na marzec 2021 r. Choć w ramach uzupełnienia analiz wnioskodawca wykorzystał dane kosztowe pochodzące z Obwieszczenia na styczeń 2021 r., zmiany cen wybranych produktów refundowanych uwzględnionych w analizie nie przekraczają 30 gr za opakowanie.

W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca dokonał oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Invokana w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Wykorzystano w tym celu technikę użyteczności kosztów (CUA) i uzupełniająco zestawienie kosztów i konsekwencji leczenia.

Obliczenia prowadzono osobno dla kanagliflozyny w dawkach 100 mg i 300 mg, stosowanych w schematach dwu- i trójlekowym. Analiza uwzględnia perspektywę NFZ oraz wspólną NFZ i pacjenta. Wszystkie wyniki przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez RSS.

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy omówionych w rozdz. 5.3. można wymienić: niepełną zgodność interwencji z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowanie o efektywności kosztowej KAN+MET+SUL vs INS+MET+SUL na podstawie porównania pośredniego, pominięcie w modelu kosztów infekcji grzybiczych narządów płciowych powodowanych przez KAN, brak badań na temat skuteczności długoterminowej oraz

Przy zaproponowanej strukturze kosztowej, zwiększenie dawki z 100 mg do 300 mg powoduje Z jednej strony powoduje to znaczące obciążenie płatnika, a z drugiej rodzi wątpliwość, czy pacjenci będą skłonni stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego w obliczu

Warto zauważyć, że według danych Ogólnopolskiego Systemu Ochrony Zdrowia i portalu Medycyna Praktyczna, w obrocie dostępny jest nier refundowany produkt Invokana 300 mg. W świetle art. 14 ustawy o refundacji oraz przy cenie prezentowanej przez portal Medycyna Praktyczna (219,99 PLN)¹⁸, objęcie finansowaniem tego produktu spowodowałoby zakwalifikowanie go do kategorii odpłatności 30%.

Co ważne, rekomendacja refundacyjna NCPE 2014 podkreśla, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania dawki 300 mg jest niewystarczająca by uzasadnić wyższy koszt ponoszony przez płatnika publicznego.

¹⁸ https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/98567_Invokana-tabletki-powlekane, dostęp: 25.02.2021 r.

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

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Invokana (kanagliflozyna) stosowanego w leczeniu chorych z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:

- *terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA1c oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);*
- *terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego).*

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią *dorosli chorzy z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach:*

- *terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA1c oraz ryzyko sercowo-naczyniowe);*
- *terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego).*

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący: technologia wnioskowana nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu, a w leczeniu stosowane są:

- w ramach terapii dwulekowej - metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (MET + SU);
- w ramach terapii trójlekowych – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową (MET + SU + AKA lub INS + MET + SU).

Scenariusz nowy: refundacja produktu leczniczego Invokana we wnioskowanej populacji w istniejącej grupie limitowej. Lek jest wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSS). Szczegóły dotyczące zasadności poziomu odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3.

Informacje i komentarz Agencji dotyczący wyboru komparatorów przedstawiono w rozdz. 3.6.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny, maksymalny), zależne od szacowanej na kolejne lata wielkości populacji.

Analiza wrażliwości

Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Przetestowano łącznie 11 alternatywnych scenariuszy. Dodatkowo dla każdego z nich przeprowadzono analizę z uwzględnieniem min i max oszacowań populacji docelowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Szczegółowy opis przyjętych założeń oraz uwzględnionych parametrów został przedstawiony w rozdziałach 2.5.1 oraz 2.5.2 BIA wnioskodawcy.

Populacja

Liczebność populacji, w której technologia wnioskowana może być stosowana w leczeniu skojarzonym, oszacowano na podstawie danych NFZ przedstawionych w raporcie z 2019 r. „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”¹⁹ (liczby oraz udziały chorych leczonych poszczególnymi terapiami stosowanymi w leczeniu cukrzycy).

Założono, że populacja wnioskowana nie obejmuje pacjentów leczonych wyłącznie insuliną (są to chorzy na cukrzycę typu 1), oraz chorych leczonych tylko SU (są to chorzy z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia metforminą w monoterapii).

Przyjęto również, że populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i Analizą kliniczną stanowią dorośli chorzy z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach: terapii skojarzonej dwulekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy bez względu na poziom HbA1c oraz ryzyko sercowo-naczyniowe); terapii skojarzonej trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny (chorzy z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego). Nie uwzględniono populacji pacjentów leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym przed włączeniem insuliny, w której kanagliflozyna jest aktualnie refundowana.

Na podstawie zaleceń PTD 2020 i udziałów chorych leczonych poszczególnymi terapiami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (raport „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”), przyjęto, że wnioskowana technologia może być stosowana po niepowodzeniu:

- terapii MET i odbierać udziały rynkowe terapii MET + SU (jako terapia skojarzona dwulekowa KAN + MET);
- terapii MET + SU i odbierać udziały rynkowe terapiom MET + SU + AKA oraz MET + SU + INS (jako terapia skojarzona trójlekowa KAN + MET + SU).

Na podstawie Zaleceń PTD 2020 założono, że celem terapeutycznym leczenia cukrzycy typu 2 powinno być osiągnięcie HbA1c \leq 7,0%. Przyjęto (na podstawie danych z publikacji Witek 2012 i Jankowski 2011), że odsetek chorych z niedostateczną kontrolą glikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (HbA1c > 7,0%) wynosi ok. 52,4%.

Liczbę chorych leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych) oszacowano na podstawie danych przedstawionych w AWA Ozempic²⁰ oraz AWA Forxiga²¹ (opinii eksperckich).

Przyjęto, że celem oszacowania wydatków inkrementalnych w populacji docelowej wystarczy uwzględnić populację, która w horyzoncie czasowym analizy generuje koszty różniące pomiędzy scenariuszami istniejącym i nowym. Na podstawie Danych refundacyjnych NFZ²² oszacowano średnią liczbę chorych leczonych, a następnie udział, jaki w 2020 r. w populacji leczonej MET + SU z HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdobyły leki dedykowane tej grupie chorych (inhibitory SGLT-2 oraz agoniści GLP-1) (...). Przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy w takiej samej proporcji leczenie alternatywnymi technologiami rozpoczną chorzy leczeni MET oraz MET + SU spełniający kryteria wnioskowanego wskazania. (...) Założono, że pozostali chorzy (spoza oszacowanego odsetka 18,7% populacji docelowej) oraz chorzy przechodzący na terapię MET + INS nie będą generować kosztu różniącego w analizie.

¹⁹ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019

https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf (dostęp: 26.02.2021 r.)

²⁰ AWA Ozempic 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf

²¹ AWA Forxiga 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AWA/36_AWA_4330_6_2019_Forxiga_18.04.2019.pdf

²² komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r

Szczegóły dotyczące oszacowań populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w ramach której przeprowadzono oszacowania analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.5.1 oraz 2.5.2)

| Etap oszacowań | | Liczebność / odsetek | Komentarz / źródło danych |
|----------------|--|--|---|
| A | Populacja dorosłych pacjentów z cukrzycą stosujących farmakoterapię | 2021 r. - 2 956 246 2022 r. - 3 068 399 | Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”. |
| B | Odsetek chorych na cukrzycę typu 2 w całkowitej populacji cukrzyków | 88,8% | Założenie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” 2019 r. |
| C | Populacja dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących farmakoterapię | 2021 r. – 2 626 511 2022 r. – 2 726 154 | A*B |
| D | Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą | 51,5% | Dane NFZ przedstawione w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” |
| E | Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 7%) | 52,4% | Witek 2012, Jankowski 2011 |
| F | Odsetek chorych z cukrzycą typu 2 leczonych MET + SU | 22,5% | Dane NFZ przedstawione w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” |
| G | Liczebność populacji docelowej w której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej dwulekowej | 2021 r. –708 999 2022 r. – 735 896 | C*D*E |
| H | Liczba chorych leczonych MET + SU z HbA1c ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych) | 145 000 | Opinie eksperckie (AWA Ozempic z 2019 r. oraz AWA Forxiga) |
| I | Liczebność populacji docelowej, w której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej trójlekowej | 2021 r. - 152 909 2022 r. - 158 710 | (C*F*E)-H |
| J | Liczebność populacji docelowej w której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej dwulekowej MET | I rok*: 717 965 II rok*: 744 862 | Ekstrapolacja (G) |
| K | Liczebność populacji docelowej, w której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej trójlekowej MET + SU | I rok*: 154 843 II rok*: 160 644 | Ekstrapolacja (I) |
| L | Populacja docelowa ogółem | I rok*: 872 808 II rok*: 905 506 | J + K |
| M | Udział inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów GLP-1 w populacji leczonej MET + SU z HbA1c ≥ 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym= udział wszystkich terapii alternatywnych wśród chorych leczonych MET oraz MET + SU | 18,7% | Dane refundacyjne NFZ (komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.).=założenie wnioskodawcy |
| N | Odsetek pacjentów przechodzący z terapii MET na MET + SU | 22,5% | Dane NFZ przedstawione w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” |
| O | Odsetek pacjentów przechodzący z terapii MET na MET + INS | 10,8% | Dane NFZ przedstawione w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” |
| P | Chorzy zmieniający terapię z wyłączeniem przechodzących na leczenie MET + INS (leczenie skojarzone dwulekowe) | I rok*:90 903 II rok: 94 308 | $J*M*((N*100%):(N + O))$ |
| R | Chorzy zmieniający terapię (leczenie skojarzone trójlekowe) | I rok*: 29 030 II rok*: 30 118 | K*M |
| S | Udział kanagliflozyny wśród leków stosowanych u chorych w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej (rozpowszechnienie) | 7,6% | Dane refundacyjne NFZ** (średni udział kanagliflozyny w populacji leczonej MET + SU z HbA1c ≥ 8% i wysokim ryzykiem |

| Etap oszacowań | | Liczebność / odsetek | Komentarz / źródło danych |
|----------------|---|---------------------------------|--|
| | | | sercowo-naczyniowym, którzy rozpoczęli leczenie refundowanymi technologiami dedykowanymi tej populacji: inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1) |
| T | Liczba pacjentów leczonych kanagliflozyną w ramach terapii dwulekowej KAN + MET | I rok*: 6 868 II rok*: 7 126 | P*S |
| U | Liczba pacjentów leczonych kanagliflozyną w ramach terapii trójlekowej KAN + MET + SU | I rok*: 2 193 II rok*: 2 276 | R*S |
| V | Liczba pacjentów leczonych kanagliflozyną ogółem | I rok*: 9 062 II rok*: 9 402 | T + U |

* ekstrapolacja danych: pierwszy rok analizy od maja 2021 roku do końca kwietnia 2022 roku, drugi rok od maja 2022 roku do końca kwietnia 2023 roku

** Komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.

Dawkowanie

Na podstawie ChPL Invokana określono, że zalecana dawka początkowa KAN to 100 mg podawana raz na dobę. U chorych tolerujących dawkę 100 mg KAN podawaną raz na dobę, którzy mają $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ lub $CrCl$ (ang. Creatinine Clearance – klirens kreatyniny) $\geq 60 \text{ ml/min}$ i wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. Przyjęto upraszczające założenie, że chorzy przyjmują jedną z dobowych dawek 100 mg (1 tabletkę po 100 mg) bądź 300 mg (3 tabletki po 100 mg) w całym horyzoncie czasowym analizy.

Dawkowanie dla metforminy, pochodnych sulfonilomocznika i sitagliptyny przyjęto na podstawie danych WHO, natomiast średnie dobowe dawki insulin bazowych wyznaczono w oparciu o badania uwzględnione w AKL.

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie wpływu na budżet zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej. Uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana);
- koszty insulin;
- koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi

Koszty dobowe i średnioroczne dla leków i pasków do oznaczania glukozy we krwi oszacowano uwzględniając dane o zrefundowanej liczbie opakowań leków i pasków z komunikatów DGL (wartość refundacji cen leków i wyrobów medycznych według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.) oraz ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz 116).

Uwzględniono także leki dostępne bezpłatnie w populacji pacjentów ≥ 75 r.ż. [arkusz D Obwieszczenia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz 116)].

Nie uwzględniono kosztów leczenia powikłań cukrzycowych, które zostały oszacowane w ramach AE, zakładając, że uwzględnienie tych kosztów miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet. Przyjęto, że:

- *leczenie KAN wiąże się albo z brakiem różnic w zakresie kosztów albo niższymi kosztami leczenia powikłań względem alternatywnych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym, nieuwzględnienie tej kategorii kosztowej jest podejściem konserwatywnym.*

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych.

Cena zbytu netto za opakowanie leku Invokana 100 mg, tabletki powlekane wynosi

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 AWA.

Udziały w rynku

Biorąc pod uwagę dostępne dane refundacyjne NFZ²³, oszacowano, że średni udział kanagliflozyny w populacji leczonej MET + SU z HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy rozpoczęli leczenie refundowanymi technologiami dedykowanymi tej populacji (inhibitory SGLT-2, agoniści GLP-1) wynosi 7,6%. Przyjęto, że rozpowszechnienie kanagliflozyny wśród chorych leczonych w ramach terapii dwulekowej i trójlekowej również wyniesie 7,6%.

Na podstawie danych refundacyjnych NFZ²⁴ przyjęto również, że udziały kanagliflozyny przyjmowanej w dobowej dawce 100 mg w populacji leczonej KAN wyniosą ok. 78,2%, a ok. 21,8% udziałów przypadnie dawce KAN równej 300 mg (przyjmowanej w postaci 3 x tabletki 100 mg).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja | I rok (min-maks) | II rok (min-maks) |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku | 872 808 (785 905 - 933 262) | 905 506 (815 348 - 968 225) |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana* | 2 054** | |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym | 9 062 (8 160 – 9 690) | 9 402 (8 466 – 10 053) |

* we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;

** oszacowania wnioskodawcy na podstawie danych z komun katów DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2020 r.) przy przyjęciu, że udziały kanagliflozyny przyjmowanej w dobowej dawce 100 mg wyniosą ok. 78,2%, a ok. 21,8% udziałów przypadnie dawce KAN równej 300 mg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

²³ komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.

²⁴ dotyczących wiekości refundacji spoza Obwieszczenia zrealizowanej na podst. Art. 46 Ustawy o refundacji w okresie styczeń 2014 r. - marzec 2019 r.

Wnioskodawca przedstawił też koszty leczenia (dobowy i roczny) w cukrzycy typu 2, w populacji pacjentów dorosłych ogółem, z uwzględnieniem substancji czynnych i pasków do oznaczania glukozy we krwi na podstawie cen z Obwieszczenia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz 116). Przedstawiono także koszty leczenia w populacji pacjentów ≥ 75 r.ż. (na podstawie cen z arkusza D powyższego obwieszczenia MZ). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy. Średnie koszty leczenia poszczególnymi substancjami czynnymi w cukrzycy typu 2 w przeliczeniu na DDD

| Substancja czynna / terapia | Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego [PLN] | Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej [PLN] | Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku [PLN] | Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku [PLN] |
|---|--|--|--|--|
| Pacjent dorosły | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| po pochodne sulfonilomocznika | 0,16 | 0,60 | 59,58 | 220,93 |
| metformina | 0,34 | 0,66 | 124,88 | 240,64 |
| sitagliptyna[^] | 0,00 | 4,96 | 0,00 | 1 813,21 |
| insulinoterapia złożona | 4,43 | 5,36 | 1 617,90 | 1 958,77 |
| insulinoterapia prosta (insuliny bazowe) | 1,50 | 1,70 | 546,45 | 620,57 |
| akarboza | 1,28 | 1,89 | 466,06 | 690,92 |
| paski (terapia doustna) | 0,76 | 1,10 | 277,26 | 400,86 |
| paski (insulinoterapia złożona) | 5,60 | 6,16 | 2034,16 | 2247,79 |
| paski (insulinoterapia prosta) | 1,39 | 1,53 | 385,94 | 558,00 |
| Pacjent dorosły ≥ 75 lat | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| Substancja czynna / terapia | Średni koszt dobowy z perspektywy płatnika publicznego [PLN] | Średni koszt dobowy z perspektywy wspólnej [PLN] | Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku [PLN] | Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku [PLN] |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
| pochodne sulfonylomocznika | 0,60 | 0,60 | 220,93 | 220,93 |
| metformina | 0,66 | 0,66 | 240,64 | 240,64 |
| sitagliptyna^ | 0,00 | 4,96 | 0,00 | 1 813,21 |
| Insulinoterapia złożona | 5,36 | 5,36 | 1 958,77 | 1 958,77 |
| Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe) | 1,70 | 1,70 | 620,57 | 620,57 |
| akarboza | 1,28 | 1,89 | 466,06 | 690,92 |
| paski (terapia doustna) | 0,76 | 1,10 | 277,26 | 400,86 |
| paski (insulinoterapia złożona) | 5,60 | 6,16 | 2034,16 | 2247,79 |
| paski (insulinoterapia prosta) | 1,39 | 1,53 | 385,94 | 558,00 |

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 48. 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? | ? | Wnioskodawca większość założeń oparł na danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” z 2019 r. oraz danych refundacyjnych NFZ (komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.). Zmienność uwzględnionych parametrów została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Parametrem, który wiąże się z największą niepewnością, jest oszacowana liczba chorych leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych). Parametr ten oszacowano w oparciu o opinie ekspertów przedstawionych w AWA Ozempic z 2019 r. oraz AWA Forxiga. Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdziale 6.3.1. |
| 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? | ? | Przyjęto, że rozpowszechnienie wnioskowanego leku w populacji docelowej wynosi tyle, ile średni udział kanagliflozyny w populacji leczonej MET + SU z HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy już rozpoczęli leczenie refundowanymi technologiami dedykowanymi tej populacji. Należy zauważyć, że populacja docelowa nie jest ograniczona wartością parametru HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, stąd zakładane rozpowszechnienie w populacji docelowej kanagliflozyny może być wyższe. Ponadto, w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla jednej flozyny (kanagliflozyny) prawdopodobnie przejmie ona część rynku w tym wskazaniu, z powodu dostępności do innych flozyn w węższym zakresie (wskazaniu). |

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|--|----------------------------|--|
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | - |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ? | Dane NFZ dotyczące sprzedaży technologii wnioskowanej (w aktualnie refundowanym wskazaniu, węższym niż wnioskowane), wskazują na to, że udziały w rynku nie uległy stabilizacji (szczegóły rozdz. 3.3). Zatem dane NFZ nie pozwalają na określenie przyszłej sprzedaży produktu leczniczego Invokana we wnioskowanym wskazaniu |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku? | NIE | Liczebność populacji docelowej we wniosku nie uwzględnia całej populacji pacjentów objętej wnioskiem refundacyjnym (pominięto populację, w której kanagliflozyna jest aktualnie refundowana). Wobec powyższego nie wyznaczono wydatków płatnika publicznego w całej populacji objętej wnioskowanym wskazaniem. |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione? | TAK | Rozdział 3.1.2.3 |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań? | TAK | Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.2 |

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdział 6)

- W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane z Raportu NFZ, analiz weryfikacyjnych AWA Ozempic i AWA Forxiga oraz publikacji Witek 2012, Jankowski 2011. (...) Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. (...) Dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

Komentarz analityka Agencji:

Większość założeń w BIA zostało opartych na danych NFZ przedstawionych w raporcie „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” z 2019 r. oraz danych refundacyjnych NFZ. Zmienność uwzględnionych parametrów została przetestowana w ramach analizy wrażliwości. Należy zauważyć, że w BIA przedstawionej przy poprzedniej ocenie leku Invokana (AWA Invokana 2018) założenia dot. populacji docelowej²⁵ zostały oparte m.in. na danych NFZ zaczerpniętych z AWA AOTMiT dla leku Abasaglar (insulina glargine), oraz raporcie Najwyższej Izby Kontroli (NIK) pt. „Profilaktyka i Leczenie Cukrzycy Typu 2”, a prognozowana wielkość populacji ze wskazaniem określonym we wniosku (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) była prawie czterokrotnie niższa niż oszacowana w obecnej BIA (ok. 214 tys. i 217 tys. pacjentów w kolejnych latach refundacji),

²⁵ Wskazanie wnioskowane przy poprzedniej ocenie leku Invokana było takie samo, jak obecne

Dodatkowo oszacowania liczby pacjentów stosujących lek Invokana w scenariuszu nowym w kolejnych latach refundacji w AWA Invokana z 2018 r. określono na podstawie danych IMS dot. wielkości sprzedaży leku Invokana w grudniu 2015 r., grudniu 2016 r. oraz grudniu 2017 r. w 5 krajach europejskich: Wielkiej Brytanii, Włoszech, Belgii, Szwajcarii i Irlandii.

nie wiadomo także czy rynek leków przeciwcukrzycowych w powyższych krajach odpowiada rynkowi w Polsce i w jakim stopniu zmiany w udziałach w rynku dla Invokany można ewentualnie zaadaptować do warunków polskich.

Parametr, który wiąże się z największą niepewnością oszacowań, to liczba chorych leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych). Populacja tych pacjentów została oszacowana na podstawie opinii eksperckich przedstawionych w AWA Ozempic 2019 oraz AWA Forxiga 2019 i wyniosła 145 tys. pacjentów.

Należy jednak zauważyć, że w AWA Ozempic 2019 zaznaczono, że oszacowana przez eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, może zostać

Biorąc pod uwagę powyższe, wartość przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej może być prognozowane koszty refundacji leku Invokana we wnioskowanej populacji. W związku z tym wartością bardziej odzwierciedlającą sytuację rzeczywistą może być wartość alternatywna tego parametru, testowana w analizie wrażliwości w scenariuszu minimalnym.

Według oszacowań Konsultanta Wojewódzkiego - prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej, liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy będą przyjmować produkt leczniczy Invokana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane, wyniesie około 16 tys. – 30 tys. chorych (rozdz. 3.3). Należy zauważyć, że oszacowania te są ponad dwukrotnie wyższe od oszacowań wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

Wnioskodawca nie wziął pod uwagę, iż udziały kanagliflozyny w rynku nie uległy stabilizacji, na co wskazują zarówno dane refundacyjne NFZ²⁶ uwzględnione przez wnioskodawcę, jak i informacje przedstawione w rozdz. 3.3. W związku z tym założenia dotyczące przyszłej sprzedaży mogą być zaniżone.

Kolejne ograniczenie dotyczy założenia, że rozpowszechnienie wnioskowanego leku w populacji docelowej wynosi tyle, ile średni udział kanagliflozyny w populacji leczonej MET + SU z HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy już rozpoczęli leczenie refundowanymi technologiami dedykowanymi tej populacji. Należy jednak zauważyć, że udziały kanagliflozyny w tej populacji nie uległy stabilizacji (rozdz. 3.3). Ponadto, populacja docelowa nie jest ograniczona wartością parametru HbA1c \geq 8% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, a w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla kanagliflozyny przy jednoczesnej ograniczonej wskazaniem refundacyjnym dostępności innych flozyn, zakładane rozpowszechnienie kanagliflozyną może być wyższe, a wpływ na budżet większy niż oszacowany. W analizie wrażliwości testowano zmianę powyższego parametru z uwzględnieniem alternatywnej wyższej wartości (11,2%),

Dodatkowym ograniczeniem może być brak oszacowań skłonności do współpłacenia w populacji docelowej. Przykładowo w AWA Ozempic z 2020 r. odsetek chorych skłonnych do współpłacenia został określony na 60%. Należy zauważyć, że z perspektywy pacjenta koszt kanagliflozyny jest dwukrotnie niższy niż preparatu Ozempic, stąd zakładana skłonność do współpłacenia prawdopodobnie również może być wyższa.

²⁶ komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.

Wątpliwości budzi również założenie, że ok. 21,8% udziałów przypadnie dawce KAN równej 300 mg (przyjmowanej w postaci 3 x tabletki 100 mg). Założenie to zostało oparte na danych NFZ²⁷, dot. wysokości refundacji spoza Obwieszczenia zrealizowanej na podst. art. 46 Ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.). Należy zauważyć, że przy poprzedniej ocenie leku Invokana (AWA Invokana 2018), w BIA wnioskodawcy założono na podstawie danych IMS²⁸,

W związku z powyższym właściwym byłoby także, w ramach analizy wrażliwości, uwzględnienie aktualnych danych IMS również przy obecnych oszacowaniach dotyczących udziałów w rynku dla KAN w dawce 100 mg i 300 mg. (jeżeli różnią się od założonych i uwzględniają sytuację zbliżoną do polskiego rynku leków przeciwcukrzycowych w tym wskazaniu).

Należy tu nadmienić, że kanagliflozyna w dawce 300 mg nie jest refundowana ze środków publicznych, a wniosek dotyczy jedynie dawki 100 mg. Wnioskodawca ubiega się o refundację produktu leczniczego Invokana w dawce 100 mg przy odpłatności pacjenta wynoszącej 30% (obecnie obowiązującej dla węższego wskazania).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę wartości skrajnych. *W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.*

²⁷ dotyczących wielkości refundacji spoza Obwieszczenia zrealizowanej na podst. Art. 46 Ustawy o refundacji w okresie styczeń 2014 r. – marzec 2019 r.

²⁸ dot. wielkości sprzedaży leku Invokana w grudniu 2015 r., grudniu 2016 r. oraz grudniu 2017 r. w 5 krajach europejskich: Wielkiej Brytanii, Włoszech, Belgii, Szwajcarii i Irlandii.

²⁹ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A10BK02&showdescription=yes

[REDAKCE]

Parametry użyte w analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, przedstawiono w rozdziale 2.7 BIA.

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

Wnioskodawca w obliczeniach uwzględnił ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz 116). Zmiany względem obowiązującego obecnie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. poz. 12) są niewielkie i dotyczą: obniżki cen: metforminy o 0,01 PLN i pasków do oznaczania glukozy we krwi o 0,30 PLN, w związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji obliczeń.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikającego z rozszerzenia populacji docelowej. W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c \geq 8% oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z uwagi na to, że w tej grupie chorych technologia wnioskowana jest obecnie refundowana, przy założeniu, że w tej populacji wydatki inkrementalne wyniosą 0 PLN.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie leku Invokana 100 mg, tabletki powlekane

[REDAKCE]

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.3 AWA.

[REDAKCE]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował łącznie 11 alternatywnych scenariuszy.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Główne ograniczenia BIA wnioskodawcy dotyczą (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1):

- rozbieżności między oszacowaniami populacji docelowej w BIA Invokana, a oszacowaniami przedstawionymi przez KW prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjenckiej – Anny Śliwińskiej;
- szacowanej populacji pacjentów leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych),
- rozpowszechnienia wnioskowanego leku w populacji docelowej;
- braku oszacowań skłonności do współpłacenia w populacji docelowej;
- założenia dotyczącego udziałów dawki 100 mg i 300 mg kanagliflozyny w populacji docelowej.

Należy także wskazać na rozbieżności dotyczące oszacowań populacji docelowej w BIA wnioskodawcy i w poprzednich raportach AOTMiT:

- W AWA Forxiga, liczebność pacjentów stosujących dapagliflozynę w populacji wnioskowanej^{30j} (znacznie węższej niż w przypadku populacji wnioskowanej dla produktu Invokana), wyniosła (według oszacowań przedstawionych w BIA Forxiga) ponad 174 tys. i 231 tys. chorych w pierwszym i drugim roku refundacji, a więc więcej niż założono w BIA Invokana;
- w BIA dla leku Invokana uwzględnionej w poprzednim raporcie Agencji (AWA Invokana 2018; szczegóły rozdz. 6.3.1).

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, oszacowania populacji docelowej przedstawione w BIA Invokana dla aktualnego wniosku refundacyjnego charakteryzują się dużą niepewnością i mogą być zaniżone.

Dodatkowo trzeba też zwrócić uwagę na różnice w przyjętych założeniach dla obu analiz (przedstawione szczegółowo w rozdz. 6.3.1), dotyczące

Dodatkowo liczby pacjentów stosujących lek Invokana w scenariuszu nowym (udziały leku w rynku) w kolejnych latach refundacji w AWA Invokana z 2018 r. określono na podstawie danych IMS dot. wielkości sprzedaży leku Invokana w grudniu 2015 r., grudniu 2016 r. oraz grudniu 2017 r. w 5 krajach europejskich: Wielkiej Brytanii, Włoszech, Belgii, Szwajcarii i Irlandii, natomiast w obecnej BIA udziały zostały określone na podstawie danych refundacyjnych NFZ³¹.

³⁰ Cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość.

³¹ Komunikaty DGL – wartość refundacji cen leków według kodów EAN w okresie styczeń-listopad 2020 r.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted content]

32 [Redacted content]

33 [Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z ≥ 1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de> oraz <https://www.iqwig.de>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 5 lutego 2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „canagliflozin” oraz „Invokana”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2014, SMC 2014, ZIN 2014), 2 rekomendacje pozytywne pod warunkiem minimalizacji kosztów względem inhibitorów DPP-4 (CADTH 2015, PBAC 2013) oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2014). Wszystkie wymienione rekomendacje z wyjątkiem ZIN 2014 zostały uwzględnione i opisane w AWA Invokana z 2018 r.

Dodatkowo odnaleziono nową rekomendację HAS 2020, która jako jedyna odnosi się do dwóch grup pacjentów: chorych na cukrzycę typu 2 bez przewlekłej choroby nerek w stadium 2 lub 3 i bez albuminurii oraz chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującymi zaburzeniami wymienionymi powyżej. W populacji wykluczającej pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i albuminurią rekomendacja jest pozytywną dla terapii dwulekowych (KAN + MET, KAN + SU) i terapii trójlekowych (KAN + MET + SU, KAN + MET + INS) oraz negatywną dla KAN w monoterapii i dla skojarzenia KAN + INS. W populacji z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek wydano pozytywną rekomendację dla KAN w połączeniu ze standardową terapią, tj. z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora dla angiotensyny 2.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem KAN i na porównywalną skuteczność w zestawieniu z aktywnymi komparatorami. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niewystarczającą korzyść ze stosowania KAN i na brak efektywności kosztowej.

Odnaleziono także rekomendacje nieuwzględnione w opracowaniu z 2018 roku (IQWiG 2014, G-BA 2014, G-BA 2020), w których nie określono jednoznacznego stanowiska. W 2014 roku uznano za niemożliwe wyciągnięcie istotnych wniosków o skuteczności kanagliflozyny, a w 2020 roku podjęto decyzję o ponownej ocenie, ze względu na dostępność nowych danych klinicznych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla kanagliflozyny (Invokana)

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--------------------|--|---|
| HAS 2020 (Francja) | Leczenie cukrzycy typu 2, z wyłączeniem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i albuminurią | <p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla KAN stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą (KAN + MET) lub pochodną sulfonilomocznika (KAN + SU) oraz dla terapii trójlekowych: KAN + MET + SU, KAN + MET + INS.</p> <p>Proponowany stopień refundacji to 65%.</p> <p>Równocześnie wydano negatywną rekomendację dla KAN w monoterapii i dla skojarzenia KAN + INS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację pozytywną uzasadniono korzystnym stosunkiem skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem KAN + MET lub KAN + SU oraz KAN z + MET + SU lub KAN + MET + INS. Tym samym uznano istotną korzyść kliniczną ww. skojarzeń.</p> <p>Argumentem dla rekomendacji negatywnej jest trudny do określenia stosunek skuteczności do ryzyka, a korzyści z zastosowania terapii niewystarczające.</p> |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|--|--|--|
| | Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i z albuminurią, w połączeniu ze standardową terapią | Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i z albuminurią, w połączeniu ze standardową terapią (z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora dla angiotensyny 2). Proponowany stopień refundacji: 65%. <u>Uzasadnienie:</u> Za pozytywną rekomendacją przemawiają dane o skutecznej redukcji częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych, spowolnieniu uszkodzenia nerek oraz wynikająca z powyższych spodziewana niższa śmiertelność w grupie docelowej. |
| CADTH 2015 (Kanada) | Leczenie cukrzycy typu 2 jako dodatek do MET + SU u chorych z niedostateczną kontrolą choroby przy stosowaniu MET + SU i przeciwwskazaniami do insulinoterapii | Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla KAN stosowanej w ocenianym wskazaniu pod warunkiem utrzymania kosztów terapii na poziomie nieprzekraczającym kosztu stosowania inhibitorów DPP-4*. <u>Uzasadnienie:</u> W dwóch badaniach RCT (DIA3015, DIA3002) wykazano wyższość KAN nad placebo i sitagliptyną w zakresie poprawy kontroli glikemii, zmniejszenia masy ciała i obniżenia skurczowego ciśnienia krwi. |
| G-BA 2014 G-BA 2020, IQWiG 2014 (Niemcy) | Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2: – w monoterapii, gdy stosowanie MET jest przeciwwskazane; – w terapii skojarzonej z OADs lub insuliną, gdy kontrola choroby nie została osiągnięta | W decyzji G-BA z 2014 roku stwierdzono, że nie jest możliwe wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących dodatkowej korzyści w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny w monoterapii lub terapii skojarzonej z powodu metodologicznych ograniczeń przedłożonych badań klinicznych. Decyzja G-BA jest zgodna z oceną IQWiG 2014, z której wynika brak udowodnionej dodatkowej korzyści w całym zakresie ocenianych wskazań, w tym stosowania KAN + MET i KAN + MET + SU. W 2020 r. Komitet G-BA podjął decyzję o konieczności ponownej oceny kanagliflozyny po publikacji wyników badań III i IV fazy (CANVAS i CANVAS-R). Do dnia 5 lutego 2020 r. analitycy AOTMiT nie odnaleźli opublikowanej kolejnej decyzji G-BA. |
| NCPE 2014 (Irlandia) | Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w terapii skojarzonej | Wydano negatywną rekomendację refundacyjną dla kanagliflozyny. <u>Uzasadnienie:</u> Produkt Invokana nie jest efektywny kosztowo przy zaproponowanych warunkach finansowych. NCPE zwraca uwagę, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania dawki 300 mg jest niewystarczająca by uzasadnić wyższą cenę tej prezentacji proponowaną przez wnioskodawcę. |
| NICE 2014 (Wielka Brytania) | Leczenie cukrzycy typu 2, jako dodatek do metforminy, lub metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, lub metforminy i tiazolidynodionu, lub insuliny z lub bez dodatkowego leku przeciw-cukrzycowego | Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla kanagliflozyny. Rekomendacja obejmuje: – terapię dwulekową z MET, gdy pochodne sulfonilomocznika są przeciwwskazane lub pacjent doświadcza znaczącego ryzyka hipoglikemii lub jej konsekwencji; – terapię trójlekową w skojarzeniu z MET i SU lub MET i tiazolidynodionem*; – terapię skojarzoną z insuliną, z lub bez dodatkowego OAD. <u>Uzasadnienie:</u> Stwierdzono efektywność kosztową ww. skojarzeń wynikającą z niewielkich różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy KAN i komparatorami. |
| SMC 2014 (Szkocja) | Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, w przypadku niedostatecznej kontroli choroby lekami przeciw-cukrzycowymi, w tym insuliną | Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną obejmującą stosowanie kanagliflozyny w terapii dwulekowej z metforminą, w terapii trójlekowej z metforminą i standardem leczenia oraz jako dodatek do insuliny i standardu leczenia. <u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie KAN obniża poziom HbA _{1c} znacząco bardziej niż placebo w skojarzeniu z różnymi schematami leczenia hipoglikemizującego, w tym z insuliną z lub bez dodatkowych leków przeciw-cukrzycowych. W terapii dwulekowej z MET, kanagliflozyna okazała się nie gorsza niż SU i inhibitory DPP-4, a w terapii trójlekowej z MET i SU, kanagliflozyna jest nie gorsza niż inhibitory DPP-4. W rekomendacji zwrócono uwagę na zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi związanego ze stosowaniem KAN. Stosowanie KAN w monoterapii nie mogło być rekomendowane, ponieważ wniosek obejmował wyłącznie leczenie skojarzone. |
| ZIN 2014 (Holandia) | Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych | Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla terapii dwulekowej KAN + MET. <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendację uzasadniono wartością kliniczną KAN w skojarzeniu z MET porównywalną do pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, dapagliflozyny czy pioglitazonu. |

| Organizacja, rok | Wskazanie | Treść i uzasadnienie |
|------------------------------|---|--|
| PBAC 2013 (Australia) | Leczenie cukrzycy typu 2 w terapii dwulekowej z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika | <p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną pod warunkiem zrównania kosztów z kosztami stosowania sitagliptyny (inhibitor DPP-4)*.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Uznano kanagliflozynę za nie gorszą pod względem skuteczności i bezpieczeństwa od dapagliflozyny.</p> <p>PBAC zaleca zawarcie dodatkowego porozumienia dotyczącego kosztów grzybiczych infekcji przewodu moczowego, które uwzględnią koszty diagnostyki i leczenia przeciwgrzybiczego.</p> |

* Inhibitory DPP-4 (potocznie: gliptyny) i tiazolidynodiony (potocznie: glitazony) nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie Ministra Zdrowia na styczeń 2021).

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS – la Haute Autorité de Santé; IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC – Scottish Medicines Consortium; ZIN – Zorginstituut Nederland; RCT – randomizowane badanie z grupą kontrolną. IS – istotny statystycznie; SU – pochodne sulfonilomocznika; KAN – kanagliflozyna; MET – metformia; INS – insulina; OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *oral antidiabetic drug*); DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.01.2021 r., znak PLR.4500.1145.2020.7.KK (data wpływu do AOTMiT 11.01.2021 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. 2020 poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Invokana (kanagliflozyna), tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106

we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Wskazanie ujęte we wniosku stanowi rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego o stosowanie kanagliflozyny (KAN) w następujących przypadkach:

- w terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz
- w terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) <8% lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Jednocześnie wnioskowane wskazanie pozostaje węższe niż wynikające z ChPL Invokana, nie obejmując KAN w monoterapii i w skojarzeniu z insuliną. Porównanie wskazań: refundowanego, wnioskowanego i rejestracyjnego znajduje się poniżej.

Tabela 51. Porównanie wskazania aktualnie objętego refundacją i wnioskowanego dla leku Invokana

| Wskazanie aktualnie objęte refundacją | Wskazanie wnioskowane | Wskazanie rejestracyjne (ChPL Invokana) |
|--|---|--|
| <p>Cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglukemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA_{1c} ≥ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 5) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 6) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a. wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, b. dyslipidemia, c. nadciśnienie tętnicze, d. palenie tytoniu, e. otyłość. | <p>Leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.</p> | <p><i>Produkt leczniczy Invokana jest wskazany do stosowania u dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako terapia wspomagająca dietę i ćwiczenia fizyczne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, gdy nie można zastosować metforminy z powodu braku tolerancji lub przeciwwskazań, – w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. |

HbA_{1c} – hemoglobina glikowana

Problem zdrowotny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD 2021, leczeniem pierwszego rzutu w cukrzycy jest monoterapia metforminą, a w przypadku jej nieskuteczności zaleca się dołączenie do metforminy inhibitora SGLT-2, leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), pochodnej sulfonilomocznika lub agonisty PPAR-γ. Po nieskuteczności leczenia dwoma lekami antyglukemizującymi, zalecana jest terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania (inhibitory

SGLT-2, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonilomocznika, akarboza, inhibitory DPP-4, agonista PPAR- γ). Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej.

W analizach wnioskodawcy wnioskowaną interwencję zawężono do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej schematów, tj. KAN z metforminą (MET) oraz KAN + MET + pochodne sulfonilomocznika (SU). Jako technologie alternatywne wskazano:

- dla terapii dwulekowej KAN + MET – metforminę w skojarzeniu z SU, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR- γ ,
- dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metforminę w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metforminę w skojarzeniu z 2 lekami z grupy: SU, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR- γ .

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskowaną interwencję zawężono do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej schematów tj. KAN z metforminą (MET) oraz KAN + MET + pochodne sulfonilomocznika (SU).

Ocenę skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa oparto głównie na 3 randomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność kanagliflozyny w terapii dwulekowej z metforminą (CANTATA-SU, Bataineh 2019) w porównaniu z GLI + MET i terapii trójlekowej KAN + MET + SU vs. SITA + MET + SU (CANTATA-D2).

Wyniki badań CANTATA-SU, CANTATA-D2 oraz wyniki porównania pośredniego KAN + MET + SU vs. InsGLAR + MET + SU zostały przedstawione w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania (AWA Invokana 2018). W ww. badaniach nie przedstawiono analizy w podgrupach, zatem zawężenie do obecnie refundowanego wskazania nie zostało oparte o wyniki skuteczności badań włączonych do analizy w 2018 r. Poniżej przedstawiono wyniki zaprezentowane w poprzednim raporcie.

W wysokiej jakości badaniach randomizowanych CANTATA-SU oraz CANTATA-D2 wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność (hipoteza superiority) KAN o dawce 300 mg względem komparatorów GLI oraz SITA dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych. W przypadku KAN o niższej dawce wykazano, że kanagliflozyna stosowana w dawce 100 mg jest nie gorsza (hipoteza non-inferiority) niż glimepiryd w zakresie zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) dla okresu obserwacji wynoszącego 52 oraz 104 tygodnie.

W ramach analizy drugorzędowych punktów końcowych, w przypadku których nie założono hipotezy badawczej, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść badanej interwencji dla obu dawek kanagliflozyny dla m.in.: zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m², zmiany skurczowego ciśnienia krwi, zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi. W przypadku kanagliflozyny podawanej w dawce 300 mg wyniki osiągnęły lepsze wartości numeryczne dla ocenianych parametrów klinicznych, nie analizowano jednak czy odnotowane różnice są znamienne statystycznie.

Nie wykazano wpływu kanagliflozyny, sitagliptyny, oraz glimepirydu na jakość życia, mierzonej kwestionariuszami SF-36 oraz EQ-5D w okresie obserwacji trwającym 1 rok. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic między KAN 300 mg a SITA w zakresie częstości występowania poprawy jakości życia zależnej od masy ciała mierzonej kwestionariuszem IWQOL-Lite.

W ramach oceny skuteczności schematu 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. 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 średniej zmiany stężenia HbA1c oraz częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% po 26 tygodniach terapii. Odnotowano natomiast statystycznie istotne różnice na korzyść technologii ocenianej w zakresie spadku masy ciała względem wartości wyjściowych.

Głównym badaniem eksperymentalnym wskazującym na skuteczność kanagliflozyny w populacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest projekt CANVAS. W projekcie 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 (N=10 142). W badaniu CANVAS odnotowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie złożonego punktu końcowego tj. ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu w grupie stosującej KAN, niż w grupie PLC. Nie wykazano natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w przypadku drugorzędowego punktu końcowego tj. ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny.

Wyniki przytoczonych poniżej badań, stanowiących aktualizację względem AWA Invokana 2018, potwierdzają skuteczność kanagliflozyny. Należy jednak zaznaczyć, że nie odnaleziono badań obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy, w oparciu o które możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów.

W niskiej jakości otwartym randomizowanym badaniu Bataineh 2019 wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężeniu HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN (300 mg) + MET oraz grupie GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W badaniu wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność kanagliflozyny w odniesieniu do obniżenia średniego poziomu stężenia FBG oraz odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu LDL na niekorzyść badanej interwencji.

Skuteczność praktyczna kanagliflozyny stosowanej w schemacie KAN + MET i/lub + GLIK została potwierdzona w jednoramiennym badaniu obserwacyjnym SITA-CANA. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i słabą kontrolą glikemii (HbA1c: 7,5–9,5%) sitagliptynę oraz w stosownych przypadkach, gliklazyd zastąpiono kanagliflozyną. 26 tygodniowym okresie badania dobrą kontrolę glikemii odnotowano u 42% pacjentów. Odnotowano również istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla, między innymi: zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Analiza bezpieczeństwa

Hipoglikemia o ciężkim stopniu nasilenia występowała istotnie statystycznie rzadziej wśród chorych stosujących KAN+MET niż w grupie stosującej GLI+MET oraz z porównywalną częstością względem PLC+MET+SU, InsGLAR+MET+SU oraz SITA+MET+SU.

W badaniu CANVAS wykazano m.in. wyższe ryzyko złamań oraz amputacji w grupie stosującej kanagliflozynę względem placebo. W badaniu randomizowanym CREDENCE (Perkovic 2019) nie wykazano natomiast zwiększonego ryzyka złamań oraz amputacji dla KAN 100 mg względem placebo.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z danymi przedstawionymi w meta-analizie Lou 2020 (N=85 122) badającej ryzyko złamań u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących inhibitory SGLT2, kanagliflozyna jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamań (OR=1,17; 95% CI: 1,00, 1,37; p=0,05), w przeglądzie systematycznym meta-analiz Pelletier 2021 zaobserwowano zwiększone ryzyko amputacji kończyn dolnych. Kanagliflozyna była jedynym inhibitorem związanym ze zwiększonym ryzykiem amputacji, było to jednak spowodowane wynikami jednego badania klinicznego. Natomiast w przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych Caparotta 2021 stwierdzono, że inhibitory SGLT2 tj. kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna mogą być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażenia grzybiczego narządów płciowych, amputacji kończyny dolnej oraz cukrzycowej kwasicy ketonowej, jednak wymagane są badania o dłuższym okresie obserwacji.

W meta-analizie Shi 2020 nie wykazano różnic w bezpieczeństwie ogólnym i specyficznym (ang. specified safety) pomiędzy grupami stosującymi wysokie i niskie dawki kanagliflozyny. Należy jednak zaznaczyć, że nie wiadomo czy zdarzenia niepożądane mogą być zależne od dawki po długotrwałym leczeniu inhibitorami SGLT2. Wszystkie uwzględnione badania RCT miały stosunkowo krótki czas obserwacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Do oszacowania opłacalności stosowania KAN we wnioskowanym wskazaniu wykorzystano technikę użyteczności kosztów (CUA) i uzupełniająco przedstawiono koszty i konsekwencje leczenia. Obliczenia prowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej, osobno dla kanagliflozyny w dawkach 100 mg i 300 mg (3 x 100 mg), stosowanych w schematach dwu- i trójlekowym. Wszystkie wyniki przedstawiono w wariancie z RSS oraz bez RSS.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE] W związku z odnalezieniem badania randomizowanego CANTATA-SU wykazującego wyższą skuteczność kanagliflozyny z metforminą nad glibepirydem z metforminą, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Wśród najważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy można wymienić: niepełną zgodność interwencji z wnioskiem refundacyjnym, wnioskowanie o efektywności kosztowej KAN + MET + SUL vs INS + MET + SUL na podstawie porównania pośredniego, pominięcie w modelu kosztów infekcji grzybiczych narządów płciowych powodowanych przez KAN, brak badań na temat skuteczności długoterminowej oraz [REDAKCE]

[REDAKCE]

Przy zaproponowanej strukturze kosztowej, zwiększenie dawki z 100 mg do 300 mg implikuje [REDAKCE] Z jednej strony powoduje to znaczące obciążenie płatnika, a z drugiej rodzi wątpliwość, czy pacjenci będą skłonni stosować się do zaleceń lekarza prowadzącego w obliczu [REDAKCE] Warto zauważyć, że w obrocie dostępny jest nierefundowany produkt Invokana 300 mg. W świetle art. 14 ustawy o refundacji oraz przy cenie prezentowanej przez portal Medycyna Praktyczna (219,99 PLN), objęcie finansowaniem tego produktu spowodowałoby zakwalifikowanie go do kategorii odpłatności 30%. [REDAKCE]

[REDAKCE] Rekomendacja refundacyjna NCPE 2014 podkreśla, że dodatkowa korzyść wynikająca ze stosowania dawki 300 mg jest niewystarczająca by uzasadnić wyższy koszt ponoszony przez płatnika publicznego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie dodatkowego obciążenia budżetu płatnika publicznego wynikającego z rozszerzenia populacji docelowej. W analizie wnioskodawca pominął populację chorych leczonych co najmniej 2 lekami doustnymi z HbA1c \geq 8% oraz wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z uwagi na to, że w tej grupie chorych technologia wnioskowana jest obecnie refundowana, przy założeniu, że w tej populacji wydatki inkrementalne wyniosą 0 PLN.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie leku Invokana 100 mg, tabletki powlekane [REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Główne ograniczenia BIA wnioskodawcy dotyczą:

- rozbieżności między oszacowaniami populacji docelowej w BIA Invokana, a oszacowaniami przedstawionymi przez KW prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego i przedstawiciela organizacji pacjentów – Anny Śliwińskiej;
- sposobu oszacowania populacji pacjentów leczonych MET + SU z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (lub leczonych innymi terapiami dedykowanymi tej populacji chorych, tj. refundowanymi inhibitorami SGLT-2 oraz agonistami GLP-1 stosowanymi w ramach terapii trójlekowych),
- przyjętego rozpowszechnienia wnioskowanego leku w populacji docelowej;
- braku oszacowań skłonności do współpłacenia w populacji docelowej;
- sposobu oszacowania udziałów dawki 100 mg i 300 mg kanagliflozyny w populacji docelowej.

Należy także wskazać na rozbieżności dotyczące oszacowań populacji docelowej w BIA wnioskodawcy i w poprzednich raportach AOTMiT.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (NICE 2014, SMC 2014, ZIN 2014), 2 rekomendacje pozytywne pod warunkiem minimalizacji kosztów względem inhibitorów DPP-4 (CADTH 2015, PBAC 2013) oraz 1 rekomendację negatywną (NCPE 2014).

Dodatkowo odnaleziono nową rekomendację HAS 2020, która jako jedyna odnosi się do dwóch grup pacjentów: chorych na cukrzycę typu 2 bez przewlekłej choroby nerek w stadium 2 lub 3 i bez albuminurii oraz chorych na cukrzycę typu 2 ze współwystępującymi zaburzeniami wymienionymi powyżej. W populacji wykluczającej pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i albuminurią rekomendacja jest pozytywną dla terapii dwulekowych (KAN + MET, KAN + SU) i terapii trójlekowych (KAN + MET + SU, KAN + MET + INS) oraz negatywną dla KAN w monoterapii i dla skojarzenia KAN + INS. W populacji z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek wydano pozytywną rekomendację dla KAN w połączeniu ze standardową terapią, tj. z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub antagonistą receptora dla angiotensyny 2.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem KAN i na porównywalną skuteczność w zestawieniu z aktywnymi komparatorami. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niewystarczającą korzyść ze stosowania KAN i na brak efektywności kosztowej.

Odnaleziono także rekomendacje IQWiG 2014, G-BA 2014 i G-BA 2020, w których nie określono jednoznacznego stanowiska. W 2014 roku uznano za niemożliwe wyciągnięcie istotnych wniosków o skuteczności kanagliflozyny, a w 2020 roku podjęto decyzję o ponownej ocenie, ze względu na dostępność nowych danych klinicznych.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|--|
| Uwagi do całości analiz | | |
| 1. Interwencja wskazana we wniosku to kanagliflozyna (KAN) w terapii skojarzonej z <u>innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny</u> . W AKL wnioskodawcy w kryteriach selekcji do przeglądu uwzględniono natomiast wyłącznie kanagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z metforminą (KAN + MET) lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (KAN + MET + SU). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, w tym PTD 2020 i AACE/ACE 2020, możliwe do zastosowania w terapii dwulekowej – oprócz metforminy – są m.in. pochodne sulfonilomocznika, refundowane w przedmiotowym wskazaniu. W związku z tym terapia skojarzona KAN + SU również powinna zostać uwzględniona w analizach wnioskodawcy. | NIE | Wnioskodawca nie uwzględnił uwagi analityków Agencji, podtrzymując stanowisko zaprezentowane w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego: <i>Według danych NFZ spośród dorosłych przyjmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy w 2018 r., najwięcej chorych (2,1 mln) realizowało recepty na metforminę (MET). Spośród 2,1 mln dorosłych chorych, którzy w 2018 r. realizowali recepty na leki z metforminą 57% leczących się nie realizowało recepty na leki z innymi substancjami czynnymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</i> |
| 2. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, do grona komparatorów dla terapii trójlekowej z kanagliflozyną należy dołączyć skojarzenie metforminy z insuliną bazową, które jest zalecane przez wytyczne opisane w rozdz. 3.7.1 analizy problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy, na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z KAN. | ? | Wnioskodawca nie uwzględnił uwagi analityków Agencji, podtrzymując stanowisko zaprezentowane w przedłożonej analizie problemu decyzyjnego: <i>Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii lek przeciwcukrzycowy + insulina w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii dwulekowej konieczna byłaby zamiana insuliny na lek doustny a w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii trójlekowej, konieczna byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki doustne. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego.</i> |
| 3. Przyjęte uproszczenia związane z doбором komparatorów [redacted]. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi po terapii SU, chory może zastosować nie tylko schemat INS + SU, ale także schemat KAN + SU. Z kolei po terapii MET, chory może stosować KAN + MET, odbierając tym samym udziały schematowi AKA + MET. Ponadto po terapii AKA + MET chory może stosować także terapię KAN + AKA + MET + , a po terapii MET + SU możliwe jest zastosowanie schematu MET + SU + AKA. W analizach powinny być uwzględnione wszystkie możliwe ścieżki terapeutyczne. | TAK | Wnioskodawca odniósł się do niezgodności: <i>W drodze wyboru komparatorów podkreślono, że wnioskowana interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych schematów leczenia. (...)zgodnie z algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2 z Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. każdy schemat leczenia możliwy do zastosowania na etapie dwulekowych terapii nieinsulinowych obejmuje metforminę. W związku z powyższym w niniejszej analizie leczenie skojarzone KAN + SU nie zostało ujęte w oszacowaniach populacyjnych. Leczenie skojarzone AKA + MET nie zostało ujęte w algorytmie farmakoterapii cukrzycy typu 2 w Wytycznych PTD 2020, a poza tym zgodnie z danymi z Raportu NFZ w 2018 r. udziały tego schematu w leczeniu cukrzycy były pomijalnie małe (ok. 0,4%).</i> Wybrane komparatory uznano za wystarczające, a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają takie podejście, aczkolwiek nie wyczerpują one wszystkich technologii możliwych do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu. |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|---|-----------------------------|---|
| W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji | | |
| <p>4. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>a) Pominięto następujące wytyczne kliniczne: WHO 2020, ADA EASD 2019, ESC/EASD 2019.</p> | TAK | <p>Odpowiedź wnioskodawcy:</p> <p><i>W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono 7 dokumentów dotyczących wytycznych zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2.</i></p> <p><i>Należy zauważyć iż uwzględniono nowsze wytyczne ADA z 2020 roku [American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2020, volume 43 issue Supplement 1, https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1]. Jednak zgodnie z prośbą dodano do APD opis wytycznych ADA/EASD 2019.</i></p> <p><i>Wytyczne ESC zostały opracowane w celu przygotowania zaleceń dotyczących postępowania i zapobiegania chorobom układu krążenia u osób z cukrzycą i osób zagrożonych jej rozwojem. Tymczasem populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym wniosku nie jest zawężona do chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.</i></p> <p><i>Wskazany dokument WHO w opinii analityków nie stanowi klasycznych wytycznych klinicznych opracowanych przez panel ekspertów (ang. guidelines).</i></p> |
| <p>b) Nie przedstawiono danych z raportu EUnetHTA 2014 dotyczących jakości życia: EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L. Należy zaznaczyć, że w raporcie EUnetHTA 2014 zawarto wyniki z badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w AKL wnioskodawcy. Raport ten jest również jedynym źródłem danych dotyczących jakości życia spełniającym kryteria włączenia do analizy.</p> | NIE | <p>Odpowiedź wnioskodawcy: <i>Raport EUnetHTA 2014 jest uwzględniony w Analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy w ramach opracowań wtórnych. W rozdziale 7.5 AKL został on szczegółowo opisany. Przedstawiono także dane z tego raportu dotyczące oceny jakości życia.</i></p> <p>Komentarz Agencji:</p> <p>W rozdziale 7.5 AKL istotnie przedstawiono szczegóły opis jakości życia jednak wyłącznie mierzonego kwestionariuszem SF-36.</p> <p>W rozdziale 4.2.2.1 przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L.</p> |
| W ramach analizy klinicznej | | |
| <p>5. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>W AKL z przeglądu systematycznego wykluczono publikację Traina 2014. Powodem wykluczenia była niewłaściwa metodyka: Brak wyników w podziale na grupę badaną i kontrolną (AKL wnioskodawcy, s. 506). W powyższej publikacji istotnie nie przedstawiono wyników dla większości parametrów w podziałach na grupy, jednak w tabelach 1, 3 oraz 5 przedstawiono wyniki odpowiednio dla IWQOL-Lite, CHES-Q Physical Domain, CHES-Q Emotional Domain w podziale na grupę CANA 300 mg oraz SITA 100 mg. Skala IWQOL-Lite ocenia jakość życia zależną od masy ciała zatem stanowi ona parametr spełniający kryteria włączenia do analizy.</p> | TAK | <p>Wnioskodawca uwzględnił w analizie klinicznej badanie, o którym mowa w uwadze.</p> |

| Wykaz niezgodności | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?) | Komentarz oceniającego |
|--|-----------------------------|---|
| W ramach analizy ekonomicznej | | |
| <p>6. AE nie zawiera analizy wrażliwości (§ 5 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 40px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>Zdaniem AOTMiT, przyjęcie na tej podstawie stałej wartości parametru bez testowania wpływu jego zmienności na wynik analizy nie znajduje uzasadnienia.</p> | TAK | <p>Wnioskodawca uwzględnił w analizie wrażliwości testowanie parametru, o którym mowa w uwadze.</p> |
| <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 100%;"></div> | NIE | <p>Wnioskodawca nie uwzględnił uwagi AOTMiT. Poniżej przytoczono fragment odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia:</p> <div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 80px; margin-top: 5px;"></div> |

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna:

- populacja w części badań klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku.

Analiza ekonomiczna:

- Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości oraz nie oszacowano niepewności wyników.
- Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej z uwagi na brak opublikowanych długoterminowych badań odpowiadających niniejszej analizie.

Analiza wpływu na budżet:

- W scenariuszu nowym BIA nie uwzględniono kosztów refundacji (i ewentualnych zmian tych kosztów) dla populacji pacjentów, w której kanagliflozyna obecnie podlega refundacji.

14. Źródła

| Badania pierwotne i wtórne | |
|----------------------------|---|
| Bataineh 2019 | Bataineh Y.A., Al-Khames Aga Q.A., Kurji H.A i in., Efficacy and safety of canagliflozin compared to sitagliptin and glimepiride as add-on therapy in T2DM Journal of Global Pharma Technology. 11 (7 Supplement) (pp 758-768), 2019 https://www.researchgate.net/publication/339081016_Journal_of_Global_Pharma_Technology_Efficacy_and_Safety_of_Canagliflozin_Compared_to_Sitagliptin_and_Glimepiride_as_Add-on_Therapy_in_T2DM (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CANTATA-D2 | Scherthaner G., Gross J.L., Rosenstock J. i in., Canagliflozin compared with sitagliptin for patients with type 2 diabetes who do not have adequate glycemic control with metformin plus sulfonylurea: a 52-week randomized trial., Diabetes Care. 2013 Sep; 36 (9): 2508-15 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23564919/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| | Bailey R.A., Damaraju C.V., Martin S.C. i in., Attainment of diabetes-related quality measures with Canagliflozin versus sitagliptin., Am J Manag Care. 2014 Jan; 20 (1 Suppl): s16-24 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24512193/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CANTATA-MSU | 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 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24118688/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CANTATA-SU | Cefalu W., Leiter L.A., Yoon K.H. i in., 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 Sep 14; 382 (9896): 941-50 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850055/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| | 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 |
| | Patel C.A., Bailey R.A., Vijapurkar U. i in., A post-hoc analysis of the comparative efficacy of Canagliflozin and glimepiride in the attainment of type 2 diabetes-related quality measures., BMC Health Serv Res. 2016 Aug 5; 16 (a): 356 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495291/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CANVAS, CANVAS-R | 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 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605608/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Caparrotta 2021 | Caparrotta, Thomas M., et al. Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors (SGLT-2) Exposure and Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Population-Based Observational Studies. Diabetes Therapy (2021): 1-38. https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-021-01004-2 (dostęp: 17.03.2021 r.) |
| Clar 2012 | Clar Ch., Gill J., Court R., Waugh N., Systematic review of SGLT-2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes, BMJ Open 2012, 1-13 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087012/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CREDESCENCE | Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-306. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1811744 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CVD-REAL | Cavender M., Norhammar A., Birkeland K. i in., SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk An Analysis of CVD-REAL, Journal of the american college of cardiology Vol . 71, no. 22, 2018 https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.01.085 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Davies 2017a | Davies M., Merton K., Vijapurkar U. i in., Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes based on history of cardiovascular disease or cardiovascular risk factors: a post hoc analysis of pooled data, Davies et al. Cardiovasc Diabetol (2017) 16:40 https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-017-0517-7 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| EUnetHTA 2014 | EUnetHTA, WP5 Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, Final version, 26 February 2014, 1-408 https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Canagliflozin-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus-Rapid-REA-Final-Feb-2014-1-1.pdf (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Lou 2020 | Lou, Yake, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Therapeutic advances in chronic disease 11 (2020): 2040622320961599. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040622320961599 (dostęp: 17.03.2021 r.) |

| | |
|---|--|
| Mearns 2015 | Mearns E., Saulsberry W., White M. i in., Systematic Review or Meta-analysis Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: a network meta-analysis, <i>Diabetic Medicine</i> 2015, 1530-40 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26104021/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Molugulu 2017 | Molugulu N., Shu Yee L., Tze Ye Y., Systematic review of metformin monotherapy and dual therapy with sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2) in treatment of type 2 diabetes mellitus, <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2017, 1-27 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797524/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Pelletier 2021 | Pelletier, Ryan, et al. Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. <i>Therapeutic advances in drug safety</i> 12 (2021): 2042098621989134. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2042098621989134 (dostęp: 17.03.2021 r.) |
| Russel-Jones 2009 | Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): a randomised controlled trial, <i>Diabetologia</i> (2009) 52: 2046–2055 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19688338/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Sharma 2018 | Sharma R., Wilkinson L., Vrazic H. i in., Comparative efficacy of once-weekly semaglutide and SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic literature review and network meta-analysis., <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018 Sep;34(9):1595-1603 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764222/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Shi 2020 | Shi, Fang-Hong, et al. Clinical Adverse Events of High-Dose vs Low-Dose Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of 51 Randomized Clinical Trials. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> 105.11 (2020): 3600-3611. https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/105/11/3600/5897042 (dostęp: 17.03.2021 r.) |
| SITA-CANA | Garcia de Lucas M., Pérez Belmonte L., Suárez Tembra M. i in., Efficacy and safety of replacing sitagliptin with canagliflozin in real-world patients with type 2 diabetes uncontrolled with sitagliptin combined with metformin and/or gliclazide: The SITA-CANA Switch Study, <i>Diabetes Metab.</i> 2018 Sep; 44 (4):373-375 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859992/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Tsapas 2020 | Tsapas A., et al. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis., <i>Ann Intern Med.</i> 2020 Jun 30 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598218/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Wilding 2015 | Wilding J., Blonde L., Leiter L., Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus, <i>Journal of Diabetes and Its Complications</i> 29 (2015) 438–444 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056872714004139 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Yang 2014 | Yang X., Lai D., Zhong X. i in., Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 2014, 1-10 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25124541/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Zhong 2016 | Zhong M., Yang L., Chen X., Shen X., Therapeutic effect of canagliflozin on type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis, <i>Int J Clin Exp Med</i> 2016; 9 (5): 7807-7817 http://www.ijcem.com/files/ijcem0018493.pdf (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| Rekomendacje kliniczne i finansowe | |
| AACE/ACE 2020 | A. J. Garber et al., Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020 executive summary. <i>Endocrine Practice</i> Vol 26 No. 1 January 2020 107 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022600/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| ADA 2021 | American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. <i>Diabetes Care</i> 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| ADA/EASD 2019 | Buse, J.B., Wexler, D.J., Tsapas, A. et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <i>Diabetologia</i> 63, 221–228 (2020). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853556/ (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| ADS 2020 | Australian type 2 diabetes management algorithm, Australian Diabetes Society 2020; https://diabetessociety.com.au/documents/ObesityManagementAlgorithm18.10.2016FINAL.pdf (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| CADTH 2015 | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Recommendation – Canagliflozin (Final) January 2015 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0370_Invokana_Jan-19_15.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |

| | |
|-----------------------------|--|
| DC 2018 | Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Can J Diabetes. 2018; 42 (Suppl 1): S1 - S325. https://guidelines.diabetes.ca/docs/CPG-2018-full-EN.pdf (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| ESC/EASD 2019 | 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, European Heart Journal (2020) 41, 255-323; https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890?login=true (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| G-BA 2014 | Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) – Invokana, March 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2937/2014-09-04_AM-RL-XII_Canagliflozin_2014-03-15-D-101_TrG.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| G-BA 2020 | Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on the Initiation of a Renewed Benefit Assessment – Canagliflozine and Canagliflozine/Metformin, April 2020 https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6507/2020-04-16_AM-RL-XII_Canagliflozin-Canagliflozin-Metformin_D-124_TrG_EN.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| HAS 2020 | HAS Transparency Committee Opinion, October 2020, canagliflozin https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18344_INVOKANA_PIC_REEV_AvisDef_CT18344_EPI706.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| IQWiG 2014 | IQWiG Reports – Commission No. A14-12 Canagliflozin – Benefit assessment, June 2014 https://www.iqwig.de/en/presse/press-releases/press-releases-detailpage_10690.html (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| NCPE 2014 | National Centre for Pharmacoeconomics, canagliflozin (Invokana) evaluation – August 2014; http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/04/Summary-Canagliflozin2.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| NICE 2014 | National Institute for Health and Care Excellence, Canagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes; 2014 r. https://www.nice.org.uk/guidance/ta315/resources/canagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2-diabetes-pdf-82602428123077 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| NICE 2020 | Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| PBAC 2013 | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Pharmaceutical Benefits Scheme, Public Summary Document – Canagliflozin, July 2013. http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/canagliflozin-psd-07-2013.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| PTD 2020 | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2020 (dostęp: 18.03.2021 r.) |
| PTD 2021 | 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clinical Diabetology 2021, Vol. 10, No. 1 https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/2021_guidelines_on_the_management_of_patients_with_diabetes (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| RACGP 2020 | The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP, 2020. https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| SMC 2014 | Scottish Medicines Consortium, detailed advice, Invokana (canagliflozin), May 2014 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1410/canagliflozin_invokana_final_may_2014_for_website.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| WHO-IDF 2020 | Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D). Geneva]: World Health Organization; 2020 (WHO/UCN/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; https://www.who.int/publications/i/item/who-ucn-ncd-20.1 (dostęp: 16.03.2021 r.) |
| ZIN 2014 | Zorginstituut Nederland, Summary of recommendations, Invokana, March 2014 Canagliflozin (Invokana) for the treatment of adults with 'type 2 diabetes mellitus' Report National Health Care Institute (zorginstituutnederland.nl) (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| Pozostałe publikacje | |
| AWA Invokana 2018 | AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Invokana (kanagliflozyna), 2018 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/AWA/191_OT.4330.19.2018_INVOKANA_2018.1.28_BIP.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| AWA Forxiga 2019 | AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Forxiga (dapagliflozyna), 2019 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/AWA/36_AWA_4330_6_2019_Forxiga_18.04.2019.pdf (dostęp: 17.03.2021 r.) |

| | |
|-------------------------|--|
| AWA Forxiga 2020 | AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Forxiga (dapagliflozyna), 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/AWA/OT.4330.9.2020_FORXIGA_BIP_REOPTPR.pdf (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| AWA Ozempic 2019 | AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Ozempic (semaglutyd), 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/056/AWA/ot.4330.9.2019_ozempic_bip.pdf (dostęp: 17.03.2021 r.) |
| AWA Ozempic 2020 | AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla leku Ozempic (semaglutyd), 2020 https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7141-298-2020-zlc (dostęp: 17.03.2021 r.) |
| Beaudet 2014 | Beaudet A., Clegg J., Thuresson P.O. i in., Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes, Value Health. 2014 Jun;17(4):462-70; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24969008/ (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| ChPL Invokana | Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana (data aktualizacji przez EMA: 09.02.2021 r.) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf ; (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| FDA 2020b | FDA Drug Safety Communication. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR) Based on our review of new clinical trial data 26.08.2020 r. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-removes-boxed-warning-about-risk-leg-and-foot-amputations-diabetes-medicine-canagliflozin (dostęp: 15.03.2021 r.) |
| Jankowski 2011 | M. Jankowski, M. M. Bała, E. Płaczekiewicz-Jankowska, R. Topór-Mądry, F. Mejza, R. Jaeschke, J. Sieradzki, P. Gajewski; Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland – are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study; Pol Arch Med Wewn. 2011; 121 (11): 375-383, Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; http://europepmc.org/article/MED/22064328 (dostęp: 27.02.2021 r.) |
| Raport NFZ | NFZ o zdrowiu. Cukrzyca”, listopad 2019 r. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/205/mod_resource/content/4/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca.pdf (dostęp: 26.02.2021 r.) |
| Tłuczykont 2014 | Tłuczykont M. et al. The prevalence of hypoglycemic symptoms in diabetic patients treated in outpatient conditions, Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, nr 2, 57-61; https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/36669/34137 (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| UKPDS 1998 | N/A; Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976/ (dostęp: 4.03.2021 r.) |
| Witek 2012 | P. W. Witek, P. Wołkow, J. Stancel-Możwiłło, K. Wojtyczek, J. Sieradzki, M. Małecki; The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study. Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce — program pilotażowy; Diabetologia Kliniczna 2012, tom 1, 1, 3–11, Via Medica https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/18646 (dostęp: 26.02.2021 r.) |

15. Załączniki

15.1. Analizy wnioskodawcy

- Zał. 1. ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 25.02.2021 r.
- Zał. 2. ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza kliniczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 25.02.2021 r.
- Zał. 3. ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza ekonomiczna. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- Zał. 4. ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- Zał. 5. ██████████ Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Wersja 1.1. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 22.02.2021 r.
- Zał. 6. Uzupełnienie wniosku o refundację leku Invokana na podstawie wezwania nr PLR.4500.1145.2020.8.AZ, Warszawa, 26.02.2021 r.

15.2. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 53. Produkty lecznicze refundowane, które mogą być stosowane we wnioskowanym wskazaniu

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| 15.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina* | | | | | | | |
| Avamina, tabl. powł., 1000 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990765430 | 9,40 | 9,87 | 13,71 | ryczałt | 3,20 |
| Avamina, tabl. powł., 1000 mg | 90 tabl. | 05903792661600 | 13,12 | 13,78 | 18,80 | ryczałt | 4,80 |
| Avamina, tabl. powł., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990765386 | 4,70 | 4,94 | 7,20 | ryczałt | 3,20 |
| Avamina, tabl. powł., 500 mg | 90 tabl. | 05903792661563 | 6,57 | 6,90 | 10,04 | ryczałt | 3,20 |
| Avamina, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990765409 | 8,10 | 8,51 | 12,00 | ryczałt | 3,20 |
| Avamina, tabl. powł., 850 mg | 90 tabl. | 05903792661587 | 11,16 | 11,72 | 16,21 | ryczałt | 4,08 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 30 szt. | 05909991395322 | 11,73 | 12,32 | 7,48 | ryczałt | 10,30 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909991395339 | 23,49 | 24,66 | 14,95 | ryczałt | 16,75 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 120 szt. | 05909991395278 | 23,44 | 24,61 | 14,95 | ryczałt | 16,70 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 05909991395247 | 5,86 | 6,15 | 3,74 | ryczałt | 6,78 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 05909991395254 | 11,73 | 12,32 | 7,48 | ryczałt | 10,30 |
| Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 05909991395261 | 17,60 | 18,48 | 11,21 | ryczałt | 13,61 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. | 05909991395285 | 8,80 | 9,24 | 5,61 | ryczałt | 8,59 |
| Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. | 05909991395292 | 17,60 | 18,48 | 11,21 | ryczałt | 13,61 |
| Etform, tabletki powlekane, 1000 mg | 120 tabl. | 05909991352417 | 22,68 | 23,81 | 29,83 | ryczałt | 6,40 |
| Etform, tabletki powlekane, 1000 mg | 60 tabl. | 05909991352400 | 12,31 | 12,93 | 14,95 | ryczałt | 5,02 |
| Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990698141 | 7,58 | 7,96 | 7,48 | ryczałt | 5,94 |
| Etform 500, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 05909990698172 | 11,37 | 11,94 | 11,21 | ryczałt | 7,07 |
| Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990698257 | 10,47 | 10,99 | 12,71 | ryczałt | 4,97 |
| Etform 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 05909990698271 | 15,70 | 16,49 | 19,07 | ryczałt | 5,99 |
| Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. | 05903060614444 | 22,33 | 23,45 | 29,47 | ryczałt | 6,40 |
| Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 05909990078974 | 5,65 | 5,93 | 7,48 | ryczałt | 3,91 |
| Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 05909990078981 | 11,86 | 12,45 | 14,95 | ryczałt | 4,54 |
| Formetic, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. | 05909990078998 | 17,14 | 18,00 | 22,43 | ryczałt | 5,39 |
| Formetic, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 05903060614406 | 11,17 | 11,73 | 14,95 | ryczałt | 3,82 |
| Formetic, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 05909990078943 | 3,21 | 3,37 | 3,74 | ryczałt | 4,00 |
| Formetic, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. | 05909990078950 | 6,40 | 6,72 | 7,48 | ryczałt | 4,70 |
| Formetic, tabl. powl., 500 mg | 90 szt. | 05909990078967 | 8,56 | 8,99 | 11,21 | ryczałt | 4,12 |
| Formetic, tabl. powl., 850 mg | 120 szt. | 05903060614420 | 18,98 | 19,93 | 25,42 | ryczałt | 5,44 |
| Formetic, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990079001 | 4,74 | 4,98 | 6,36 | ryczałt | 3,81 |
| Formetic, tabl. powl., 850 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990079025 | 9,49 | 9,96 | 12,71 | ryczałt | 3,94 |
| Formetic, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. (9 blist.po 10 szt.) | 05909990079032 | 14,58 | 15,31 | 19,07 | ryczałt | 4,81 |
| Glucophage 850 mg, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 05909990789290 | 5,51 | 5,79 | 6,36 | ryczałt | 4,62 |
| Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909990864461 | 31,50 | 33,08 | 14,95 | ryczałt | 25,17 |
| Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 05909990624768 | 15,60 | 16,38 | 7,48 | ryczałt | 14,36 |
| Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 05909990213436 | 23,40 | 24,57 | 11,21 | ryczałt | 19,70 |
| Metfogamma 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990654598 | 5,40 | 5,67 | 7,48 | ryczałt | 3,65 |
| Metfogamma 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909991032913 | 4,00 | 4,20 | 6,19 | ryczałt | 3,20 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. | 05909991425845 | 20,52 | 21,55 | 27,57 | ryczałt | 6,40 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. | 05909991252069 | 22,14 | 23,25 | 29,27 | ryczałt | 6,40 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 05909990053056 | 5,71 | 6,00 | 7,48 | ryczałt | 3,98 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 05909991425821 | 10,26 | 10,77 | 14,61 | ryczałt | 3,20 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg | 90 szt. | 05909991425838 | 15,39 | 16,16 | 21,18 | ryczałt | 4,80 |
| Metformax 500, tabl., 500 mg | 30 szt. | 05909990126316 | 3,79 | 3,98 | 3,74 | ryczałt | 4,62 |
| Metformax 850, tabl., 850 mg | 30 szt. | 05909990450718 | 5,28 | 5,54 | 6,36 | ryczałt | 4,37 |
| Metformax 850, tabl., 850 mg | 90 szt. | 05909990935277 | 15,70 | 16,49 | 19,07 | ryczałt | 5,99 |
| Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 30 szt. | 05909991404918 | 11,71 | 12,30 | 7,48 | ryczałt | 10,28 |
| Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 60 szt. | 05909991404925 | 23,43 | 24,60 | 14,95 | ryczałt | 16,69 |
| Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 05909990652112 | 7,87 | 8,26 | 3,74 | ryczałt | 8,89 |
| Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 szt. | 05909990933167 | 15,55 | 16,33 | 7,48 | ryczałt | 14,31 |
| Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 90 szt. | 05909990933174 | 23,33 | 24,50 | 11,21 | ryczałt | 19,64 |
| Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. | 05909991404895 | 9,02 | 9,47 | 5,61 | ryczałt | 8,82 |
| Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 60 szt. | 05909991404901 | 18,04 | 18,94 | 11,21 | ryczałt | 14,07 |
| Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 120 szt. | 05909991394585 | 44,71 | 46,95 | 29,91 | ryczałt | 29,46 |
| Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg | 30 szt. | 05909991394554 | 11,18 | 11,74 | 7,48 | ryczałt | 9,72 |
| Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 120 szt. | 05909991394462 | 23,36 | 24,53 | 14,95 | ryczałt | 16,62 |
| Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. | 05909991394431 | 5,79 | 6,08 | 3,74 | ryczałt | 6,71 |
| Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 120 szt. | 05909991394516 | 33,53 | 35,21 | 22,43 | ryczałt | 22,60 |
| Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. | 05909991394486 | 8,38 | 8,80 | 5,61 | ryczałt | 8,15 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 30 tabl. | 05909991271756 | 12,61 | 13,24 | 7,48 | ryczałt | 11,22 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg | 60 tabl. | 05909991271763 | 25,23 | 26,49 | 14,95 | ryczałt | 18,58 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 tabl. | 05909991271695 | 6,31 | 6,63 | 3,74 | ryczałt | 7,26 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 60 tabl. | 05909991271701 | 12,61 | 13,24 | 7,48 | ryczałt | 11,22 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 tabl. | 05909991271732 | 9,46 | 9,93 | 5,61 | ryczałt | 9,28 |
| Symformin XR, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 60 tabl. | 05909991271749 | 18,92 | 19,87 | 11,21 | ryczałt | 15,00 |
| Avamina, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990765423 | 5,40 | 5,67 | 7,48 | ryczałt | 3,65 |
| Avamina, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990765379 | 2,59 | 2,72 | 3,74 | ryczałt | 3,35 |
| Avamina, tabl. powł., 850 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990765393 | 4,32 | 4,54 | 6,36 | ryczałt | 3,37 |
| Glucophage, tabl. powł., 850 mg | 60 szt. | 05909990789306 | 9,50 | 9,98 | 12,71 | ryczałt | 3,96 |
| Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990717248 | 5,67 | 5,95 | 7,48 | ryczałt | 3,93 |
| Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg | 30 szt. | 05909990789276 | 3,99 | 4,19 | 3,74 | ryczałt | 4,82 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|--------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|------------|--------------|
| Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990624751 | 7,80 | 8,19 | 3,74 | ryczałt | 8,82 |
| Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990213429 | 11,70 | 12,29 | 5,61 | ryczałt | 11,64 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. | 05909990933181 | 11,38 | 11,95 | 14,95 | ryczałt | 4,03 |
| Metformax 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 tabl. | 05909990933198 | 16,84 | 17,68 | 22,43 | ryczałt | 5,07 |
| Metformax 500, tabl., 500 mg | 60 szt. | 05909990935253 | 7,58 | 7,96 | 7,48 | ryczałt | 5,94 |
| Metformax 850, tabl., 850 mg | 60 szt. | 05909990935260 | 10,47 | 10,99 | 12,71 | ryczałt | 4,97 |
| Metformin Bluefish, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. | 05909990705894 | 3,94 | 4,14 | 6,40 | ryczałt | 3,20 |
| Metformin Bluefish, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. | 05909990705474 | 2,00 | 2,10 | 3,27 | ryczałt | 3,20 |
| Metformin Bluefish, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. | 05909990705726 | 3,02 | 3,17 | 5,17 | ryczałt | 3,20 |
| Metformin Galena, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990462018 | 2,81 | 2,95 | 3,74 | ryczałt | 3,58 |
| Metformin Galena, tabl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990928019 | 4,75 | 4,99 | 6,36 | ryczałt | 3,82 |
| Metifor, tabl., 500 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990495115 | 2,81 | 2,95 | 3,74 | ryczałt | 3,58 |
| Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 05909990221028 | 22,36 | 23,48 | 29,50 | ryczałt | 6,40 |
| Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990220984 | 5,59 | 5,87 | 7,48 | ryczałt | 3,86 |
| Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 60 szt. (4 blist.po 15 szt.) | 05909990220991 | 11,18 | 11,74 | 14,95 | ryczałt | 3,83 |
| Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 05909990221004 | 16,77 | 17,61 | 22,43 | ryczałt | 5,00 |
| Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. (12 blist.po 10 szt.) | 05909990457236 | 11,19 | 11,75 | 14,95 | ryczałt | 3,84 |
| Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990457212 | 3,19 | 3,35 | 3,74 | ryczałt | 3,98 |
| Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 60 szt. (6 blist.po 10 szt.) | 05909990457229 | 5,59 | 5,87 | 7,48 | ryczałt | 3,86 |
| Siofor 500, tabl. powl., 500 mg | 90 tabl. | 04013054024331 | 8,39 | 8,81 | 11,21 | ryczałt | 3,94 |
| Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 120 szt. (8 blist.po 15 szt.) | 05909990457335 | 19,07 | 20,02 | 25,42 | ryczałt | 5,53 |
| Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990457311 | 4,75 | 4,99 | 6,36 | ryczałt | 3,82 |
| Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 60 tabl. | 05909990457328 | 9,45 | 9,92 | 12,71 | ryczałt | 3,91 |
| Siofor 850, tabl. powl., 850 mg | 90 szt. | 04013054024348 | 14,31 | 15,03 | 19,07 | ryczałt | 4,53 |
| 17.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza** | | | | | | | |
| Adeksa, tabl., 100 mg | 30 szt. | 05909990893423 | 13,28 | 13,94 | 18,23 | 30% | 5,47 |
| Adeksa, tabl., 50 mg | 30 szt. | 05909990893386 | 7,45 | 7,82 | 9,12 | 30% | 4,03 |
| Glucobay 100, tabl., 100 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990285518 | 13,28 | 13,94 | 18,23 | 30% | 5,47 |
| Glucobay 50, tabl., 50 mg | 30 szt. (2 blist.po 15 szt.) | 05909990285419 | 7,45 | 7,82 | 9,12 | 30% | 4,03 |
| Glucobay 50, tabl., 50 mg | 90 szt. (6 blist.po 15 szt.) | 05909990335541 | 22,36 | 23,48 | 27,35 | 30% | 9,98 |
| 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny^ | | | | | | | |
| Jardiance, tabl. powl., 10 mg | 28 szt. | 05909991138509 | 146,99 | 154,34 | 166,26 | 30% | 54,00 |
| Invokana, tabl. powl., 100 mg | 30 szt. | 05909991096106 | 160,38 | 168,40 | 178,14 | 30% | 60,24 |
| Forxiga, tabl. powl., 10 mg | 30 szt. | 05909990975884 | 153,90 | 161,60 | 178,14 | 30% | 53,44 |
| 252.0 Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1^^ | | | | | | | |
| Trulicity, roztw. do wstrz., 1.5 mg | 2 wstrz.po 0,5 ml | 05909991219161 | 169,02 | 177,47 | 180,03 | 30% | 68,19 |
| Ozempic, roztw. do wstrz., 0.25 mg | 1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły | 05909991389901 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 30% | 108,02 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Ozempic, roztw. do wstrz., 0,5 mg | 1 wstrz.po 1,5 ml + 4 igły | 05909991389918 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 30% | 108,02 |
| Ozempic, roztw. do wstrz., 1 mg | 1 wstrz.po 3 ml + 4 igły | 05909991389956 | 322,92 | 339,07 | 360,05 | 30% | 108,02 |
| 16.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika** | | | | | | | |
| Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909991267155 | 8,64 | 9,07 | 8,23 | ryczałt | 6,41 |
| Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991267162 | 8,64 | 9,07 | 8,23 | ryczałt | 6,41 |
| Diabrezide, tabl., 80 mg | 40 szt. (2 blist.po 20 szt.) | 05909990359912 | 8,86 | 9,30 | 5,49 | ryczałt | 8,67 |
| Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991216023 | 8,64 | 9,07 | 8,23 | ryczałt | 6,41 |
| Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. (2 blist.po 30 szt.) | 05909990443017 | 20,90 | 21,95 | 8,23 | ryczałt | 19,29 |
| Diazidan, tabl., 80 mg | 60 szt. (3 blist.po 20 szt.) | 05909990911127 | 13,50 | 14,18 | 8,23 | ryczałt | 11,52 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909990647224 | 12,96 | 13,61 | 8,23 | ryczałt | 10,95 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 90 szt. | 05909990647231 | 19,44 | 20,41 | 12,35 | ryczałt | 16,17 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991056100 | 14,04 | 14,74 | 8,23 | ryczałt | 12,08 |
| Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991056131 | 28,08 | 29,48 | 16,46 | ryczałt | 23,41 |
| Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg | 30 tabl. | 05909991267230 | 19,39 | 20,36 | 12,35 | ryczałt | 16,12 |
| Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 60 tabl. | 05909991004002 | 9,57 | 10,05 | 8,23 | ryczałt | 7,39 |
| Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg | 90 tabl. | 05909991004026 | 17,82 | 18,71 | 12,35 | ryczałt | 14,47 |
| Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991256548 | 9,18 | 9,64 | 8,23 | ryczałt | 6,98 |
| Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991263171 | 18,36 | 19,28 | 16,46 | ryczałt | 13,21 |
| Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 05909991226299 | 12,92 | 13,57 | 8,23 | ryczałt | 10,90 |
| Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 tabl. | 05909991226305 | 25,84 | 27,13 | 16,46 | ryczałt | 21,06 |
| Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 szt. | 05909991267186 | 8,91 | 9,36 | 8,23 | ryczałt | 6,70 |
| Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991267193 | 17,82 | 18,71 | 16,46 | ryczałt | 12,64 |
| Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg | 60 szt. | 05909991291648 | 8,75 | 9,19 | 8,23 | ryczałt | 6,53 |
| Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 30 tabl. | 05909991257392 | 9,57 | 10,05 | 8,23 | ryczałt | 7,39 |
| Symazide MR 60, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg | 60 szt. | 05909991257408 | 17,50 | 18,38 | 16,46 | ryczałt | 12,31 |
| Amaryl 1, tabl., 1 mg | 30 szt. | 05909990744817 | 4,61 | 4,84 | 4,12 | ryczałt | 5,17 |
| Amaryl 2, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909990744916 | 7,78 | 8,17 | 8,23 | ryczałt | 5,50 |
| Amaryl 3, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909990745012 | 12,96 | 13,61 | 12,35 | ryczałt | 9,37 |
| Amaryl 4, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909990745111 | 11,88 | 12,47 | 16,46 | ryczałt | 6,40 |
| Diaril, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990566082 | 4,10 | 4,31 | 4,12 | ryczałt | 4,64 |
| Diaril, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990566105 | 6,70 | 7,04 | 8,23 | ryczałt | 4,38 |
| Diaril, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990566129 | 9,61 | 10,09 | 12,35 | ryczałt | 5,85 |
| Diaril, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990566143 | 11,83 | 12,42 | 16,41 | ryczałt | 6,40 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Opak. | Kod EAN | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | WLF [PLN] | PO | WDŚ [PLN] |
|---|------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|
| Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909991097615 | 3,88 | 4,07 | 4,12 | ryczałt | 4,40 |
| Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909991097516 | 7,85 | 8,24 | 8,23 | ryczałt | 5,58 |
| Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909991097417 | 11,55 | 12,13 | 12,35 | ryczałt | 7,89 |
| Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909991097318 | 13,81 | 14,50 | 16,46 | ryczałt | 8,43 |
| Glidiamid, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990430543 | 6,32 | 6,64 | 8,23 | ryczałt | 3,98 |
| Glidiamid, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990430567 | 12,58 | 13,21 | 16,46 | ryczałt | 7,14 |
| GlimeHexal 1, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990337453 | 2,97 | 3,12 | 4,12 | ryczałt | 3,45 |
| GlimeHexal 2, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990337521 | 5,94 | 6,24 | 8,23 | ryczałt | 3,58 |
| GlimeHexal 3, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990338078 | 8,91 | 9,36 | 12,35 | ryczałt | 5,12 |
| GlimeHexal 4, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990338146 | 11,83 | 12,42 | 16,41 | ryczałt | 6,40 |
| GlimeHexal 6, tabl., 6 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990338207 | 18,36 | 19,28 | 24,52 | ryczałt | 9,60 |
| Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909991365790 | 5,64 | 5,92 | 8,23 | ryczałt | 3,26 |
| Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909991365868 | 8,46 | 8,88 | 12,19 | ryczałt | 4,80 |
| Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909991365936 | 11,28 | 11,84 | 15,83 | ryczałt | 6,40 |
| Glimepiride Genoptim, tabl., 1 mg | 30 szt. | 05909991075378 | 2,16 | 2,27 | 3,52 | ryczałt | 3,20 |
| Glimepiride Genoptim, tabl., 2 mg | 30 szt. | 05909991075590 | 5,08 | 5,33 | 7,71 | ryczałt | 3,20 |
| Glimepiride Genoptim, tabl., 3 mg | 30 szt. | 05909991075798 | 6,48 | 6,80 | 10,11 | ryczałt | 4,80 |
| Glimepiride Genoptim, tabl., 4 mg | 30 szt. | 05909991075996 | 10,15 | 10,66 | 14,65 | ryczałt | 6,40 |
| Glitoprel, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990085903 | 3,11 | 3,27 | 4,12 | ryczałt | 3,60 |
| Glitoprel, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990085927 | 5,68 | 5,96 | 8,23 | ryczałt | 3,30 |
| Glitoprel, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990085934 | 8,55 | 8,98 | 12,28 | ryczałt | 4,80 |
| Glitoprel, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990085941 | 11,53 | 12,11 | 16,10 | ryczałt | 6,40 |
| Symglic, tabl., 1 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990570348 | 2,72 | 2,86 | 4,11 | ryczałt | 3,20 |
| Symglic, tabl., 2 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990570355 | 5,57 | 5,85 | 8,22 | ryczałt | 3,20 |
| Symglic, tabl., 3 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990570362 | 7,68 | 8,06 | 11,37 | ryczałt | 4,80 |
| Symglic, tabl., 4 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990573196 | 10,80 | 11,34 | 15,33 | ryczałt | 6,40 |
| Symglic, tabl., 6 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990570379 | 17,81 | 18,70 | 23,93 | ryczałt | 9,60 |
| Glipizide BP, tabl., 5 mg | 30 szt. (3 blist.po 10 szt.) | 05909990791712 | 5,35 | 5,62 | 4,12 | ryczałt | 5,95 |
| 85.0 Hormony trzustki – glukagon** | | | | | | | |
| Glucagen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 mg | 1 fiol. | 05909990693313 | 51,81 | 54,40 | 64,34 | ryczałt | 3,20 |

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; PDD – przypisana dawka dobową; PO – poziom odpłatności; WLF – wysokość limitu finansowania; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

* zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca; zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy (grupa limitowa: 15.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina)

** zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca (grupa limitowa: 17.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza; 16.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika; 85.0 Hormony trzustki – glukagon)

^ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (grupa limitowa: 251.0 Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny)

^^ zakres wskazań objętych refundacją: cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c \geq 8%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 35 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu (grupa limitowa: 252.0 Leki przeciwcukrzycowe - agonści GLP-1)