



## **Rekomendacja nr 36/2021**

**z dnia 2 kwietnia 2021 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny 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**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny na dotychczas proponowanych warunkach.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

Pod uwagę wzięto wyniki oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa opartej na badaniach przedstawionych w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wnioskowanego wskazania w 2018 roku. Ponadto uwzględniono wyniki badań włączonych do przeglądu (Bataineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężeniu cholesterolu HDL pomiędzy grupami KAN + MET względem GLI + MET po 16 tygodniach leczenia. W drugim z badań (badanie obserwacyjne) pod koniec trwającego 26. tygodni okresu obserwacji zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść KAN dla punktów końcowych: zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych, zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała oraz BMI, zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi. Niemniej wyniki te z uwagi na niższą jakość badania SITA-CANA (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością.

Zgodnie z wynikami analizy 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.

Zgodnie wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Analiza wpływu na budżet wskazuje na

[REDAKTOWANE]

Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotne niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika.

Wobec stanowiska Rady Przejrzystości oraz ze względu na istotność problemu zdrowotnego, Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych leku Invokana w ocenianym wskazaniu

[REDAKTOWANE]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Invokana, tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl., kod GTIN: 05909991096106, proponowana cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności 30%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach istniejącej

grupy limitowej (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny).

### **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. 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.

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.

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.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i nefarmakologicznego 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 ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ), 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Jako alternatywną technologię medyczną dla terapii dwulekowej kanagliflozyny (KAN) z metforminą (MET) wskazano skojarzenie metforminy (MET) z pochodnymi sulfonilomocznika (SU), inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR- $\gamma$ . Z kolei dla terapii trójlekowej, kanagliflozyny z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (KAN + MET + SU), jako technologię alternatywną podano metforminę w skojarzeniu z pochodnymi

sulfonylomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z dwoma lekami z grupy: pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP 1, innymi niż KAN, inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR- $\gamma$ . Ponadto wskazano, że najczęściej stosowaną terapią dwulekową jest MET i SU, zaś terapią trójlekową jest MET + SU + akarboza/insulina.

Wybrane komparatory odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, gdyż obejmują terapie z zastosowaniem refundowanych, najczęściej stosowanych technologii medycznych.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2. Transporter SGLT-2, wyrażony w kanalikach nerkowych, w głównej mierze warunkuje wchłanianie zwrotne przesączonej glukozy ze światła kanalików. Poprzez hamowanie SGLT-2, kanagliflozyna zmniejsza reabsorpcję przesączonej glukozy i zmniejsza próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększa wydzielanie glukozy do moczu, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. Zwiększenie wydzielania glukozy do moczu przez hamowanie SGLT-2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi. Zwiększenie wydzielania glukozy do moczu związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.

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.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozyny w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy z wyłączeniem insuliny. Dla terapii skojarzonej dwulekowej populacja docelowa ma obejmować chorych bez względu na poziom HbA1c (hemoglobina glikowana) oraz ryzyko naczyniowo-sercowe, zaś dla terapii skojarzonej trójlekowej populacja docelowa ma obejmować chorych z HbA1c <8% lub bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

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

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono cztery badania pierwotne z randomizacją, w tym dwa badania dla terapii dwulekowej (CANTATA-SU, Bataineh 2019) oraz dwa badania dla terapii trójlekowej (CANTATA-MSU, CANTATA-D2):

- CANTATA-SU (Cefalu 2013, Leiter 2015, Patel 2016) – randomizowane badanie kliniczne z zaślepieniem, w którym w populacji dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z HbA1C w zakresie 7,0-9,5% i stosujących stabilną terapię MET porównywano stosowanie KAN 100mg+MET ( $n_{\text{MITT}} = 483$ ) i KAN 300mg+MET ( $n_{\text{MITT}} = 485$ ) względem glimepiryd+MET (GLI+MET;  $n_{\text{MITT}} = 482$ ). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stężenia HbA1c w 52. tyg. badania względem wartości początkowych. Pozostałe punkty końcowe obejmowały m.in. stężenie HbA1c, zmianę stężenia FPG względem wartości początkowych oraz profil bezpieczeństwa. Główny okres obserwacji wyniósł 52 tyg., zaś etap przedłużony trwał od 52 do 104 tyg. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad.
- Bataineh 2019 – badanie randomizowane bez zaślepienia, w którym w populacji osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i stężeniem HbA1c  $\geq 7,0\%$  pomimo terapii MET (N = 210) porównywano stosowanie KAN300mg+MET (n = 74) względem GLI+MET (n = 56). Jako punkty końcowe wskazano m.in. stężenie HbA1c, stężenie FPG, parametry dotyczące stężenia lipidów oraz profil bezpieczeństwa. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni. Jakość badania została oceniona na 1/5 wg skali Jadad.
- CANTATA-MSU (Wilding 2013) – randomizowane badanie kliniczne z zaślepieniem, w którym w populacji dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z HbA1C w zakresie  $\geq 7,0\%$  i  $\leq 10,5\%$  pomimo stosowania MET i SU porównywano stosowanie KAN100mg+MET+SU (n = 157) i KAN300mg+MET+SU (n = 156) względem PLC+MET+SU (n = 156). Punktem końcowym jest zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 26 i 52 tyg., a także m.in. dotyczące profilu bezpieczeństwa. Okres obserwacji wyniósł 26 tyg., zaś etap przedłużony trwał kolejne 26 tyg. Wstępny okres obserwacji był poprzedzony etapem run-in, który trwał 2 tyg. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad.
- CANTATA-D2 (Schrenthaler 2013, Bailey 2014) – randomizowane badanie kliniczne z zaślepieniem, w którym porównywano stosowanie KAN300mg+MET+SU (n = 1009) względem inhibitora DPP-4 (SITA) +MET+SU (n = 966). Okres obserwacji wyniósł 52 tyg. Jakość badania została oceniona na 5/5 wg skali Jadad.

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, wielośrodkowe 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 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.

Wyniki badań CANTATA-SU, CANTATA-D2 oraz wyniki porównania pośredniego KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU zostały przedstawione w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym wniosku wskazanego (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.

### *Skuteczność*

W ramach analizy skuteczności przedstawiono aktualizację względem Analizy Weryfikacyjnej Agencji z roku 2018 dotyczącej leku Invokana.

#### Terapia dwulekowa

##### *Porównanie bezpośrednie – Bataineh 2019 (KAN + MET vs GLI + MET)*

W otwartym, randomizowanym badaniu Bataineh 2019 wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA1c, 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 KAN w odniesieniu do obniżenia średniego poziomu stężenia FBG oraz odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu LDL na niekorzyść badanej interwencji.

#### Terapia trójlekowa

##### *Jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) (KAN + MET i/lub + GLIK)*

W ramach oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa schematu KAN + MET i/lub + GLIK przedstawiono wyniki wieloośrodkowego, 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%) sitagliptyną oraz w stosownych przypadkach, gliklazyd 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.

##### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

#### Analiza post-hoc – Davies 2017a oraz Wilding 2015

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.

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.

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.

#### Metaanaliza Tsapas 2020

Celem metaanalizy było porównanie leków obniżających poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2. Porównanie przeprowadzono dla monoterapii oraz terapii skojarzonej z MET względem placebo (PLC).

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było istotnie niższe w grupie stosującej inhibitory SGLT-2 (OR 0,72; CI: 0,65; 0,8) 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).

#### *Bezpieczeństwo*

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono aktualizację względem Analizy Weryfikacyjnej Agencji z roku 2018 dotyczącej leku Invokana.

#### Bataineh 2019

W badaniu Bataineh 2019 profil bezpieczeństwa został określony w oparciu o porównanie profilu lipidowego oraz parametry związane z funkcjonowaniem nerek. W odniesieniu do parametrów związanych z funkcjonowaniem nerek odnotowano istotnie statystycznie niższe średnie stężenie BUN

oraz średnie stężenie kwasu moczowego. Średnia wartość wskaźnika eGFR nie była istotnie statystycznie różna w grupie stosującej KAN + MET względem grupy GLI + MET.

#### 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.

#### 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). Ryzyko wystąpienia 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 pacjentolat wynosiła odpowiednio 43,2 i 61,2. W grupie stosującej KAN wykazano 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).

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

#### EUnetHTA 2014

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. Włączono badania, w których inhibitory SGLT-2 porównywano względem PLC 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 zmniejszyły 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). Włączono badania, w których raportowano zdarzenia niepożądane wywołane wysokimi i niskimi dawkami inhibitorów SGLT 2 u pacjentów z T2DM.

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 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.

Wszystkie uwzględnione badania RCT miały stosunkowo krótki czas obserwacji. Tym samym nie wiadomo czy zdarzenia niepożądane mogą być zależne od dawki po długotrwałym leczeniu inhibitorami SGLT-2.

#### Badanie Pelletier 2021

Przegląd systematyczny, w którym uwzględniono łącznie 47 meta-analiz oceniających zdarzenia niepożądane inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z cukrzycą typu 2. 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. Odnotowano 312 estymacji punktowych (ang. *point estimates*, PE) dla 50 zdarzeń niepożądanych z 37 przeglądów systematycznych. Podczas stosowani 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 kwasicą ketonową w porównaniu do PLC oraz do aktywnych komparatorów (1/5 PE).

Stosowanie KAN było niekonsekwentnie związane ze złożonymi zdarzeniami niepożądanymi 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 częstomoczu (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 osobolet). Włączono badania obserwacyjne badające skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyna, dapagliflozyna i empagliflozyna), w których przedstawiono wyniki oceniające występowanie: chorób sercowo-naczyniowych, ostrego uszkodzenie nerek, amputacji kończyny dolnej, cukrzycowej kwasicy ketonowej, złamania kości, zakażenia dróg moczowych, zakażenia grzybiczego narządów płciowych, hipoglikemii, zapalenia trzustki i żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Invokana)

Najczęściej występującymi (bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ ) działaniami niepożądanymi są wg ChPL: hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem, zakażenie drożdżakowe pochwy. Do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zakażenia dróg moczowych, wysypka lub zaczerwienienie prącia lub napletka (zakażenie drożdżakowe), zmiany w oddawaniu moczu (w tym nadmierne wydalanie 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.

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 (tj.  $\geq 65$  lat) mogą mieć większe ryzyko nadmiernej utraty płynów, są częściej leczeni diuretykami i mają zaburzenia czynności nerek. U pacjentów w wieku  $\geq 75$  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.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA

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

FDA dnia 26.08.2020 r. wydało komunikat dotyczący bezpieczeństwa Kanagliflozyny. 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, zawnioskowano, że ostrzeżenie powinno zostać usunięte. Ryzyko amputacji związane z kanagliflozyną pozostaje i jest nadal opisane w części „ostrzeżenia i środki ostrożności” ulotki produktu leczniczego.

### *Ograniczenia*

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. 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- $\gamma$ .

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*).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów.

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.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł/QALY.*

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

Wnioskowane interwencje obejmują dwu- i trójlekowe schematy z kanagliflozyną (KAN) w dawce 100 mg lub 300 mg. 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). Jako podstawową technikę analityczną zastosowano technikę użyteczności kosztów (CUA). Uzupełniająco przedstawiono koszty i konsekwencje leczenia. Koszty i efekty zdrowotne oszacowano w 43-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za dożywotni.

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.

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące różnice koszty medyczne: koszty leków (kanagliflozyny, metforminy i pochodnych sulfonilomocznika), insuliny, pasków do oznaczania glikemii, leczenia powikłań cukrzycy typu 2.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz scenariuszową.

### 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.

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 sulfonilomocznika i insulin, 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.

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 HbA1c u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych niefarmakologicznie 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 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523);**

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

W związku z włączeniem do analizy klinicznej randomizowanego badania klinicznego CANTATA-SU wykazującego wyższość interwencji (kanagliflozyny z metforminą) nad komparatorem (glimepirydem z metforminą) nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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.

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tj. NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). W ramach analizy rozważono dwa scenariusze – istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że technologia wnioskowana nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu, a w leczeniu stosowane są: w ramach terapii dwulekowej - metformina w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (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 zakłada refundację produktu leczniczego Invokana we wnioskowanej populacji w istniejącej grupie limitowej. Lek jest wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania.

Wielkość populacji leczonej kanagliflozyną w ramach terapii dwulekowej KAN + MET oszacowano na 6 868 w I roku oraz 7 126 w II roku. Z kolei liczba pacjentów leczonych kanagliflozyną w ramach terapii trójlekowej KAN + MET + SU ma wynieść około 2 193 w I roku oraz 2 276 w II roku.

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).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na

#### *Ograniczenia*

Udziały kanagliflozyny w rynku nie uległy stabilizacji, w związku z czym założenia dotyczące przyszłej sprzedaży mogą być zaniżone.

Założono, 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. 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.

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 docelowej 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),

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



[redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, wartość przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej może być [redacted] 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 pacjentów – 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. Należy zauważyć, że oszacowania te są ponad dwukrotnie wyższe od oszacowań wnioskodawcy.

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

[redacted]

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

Nie dotyczy.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

[redacted]

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono rekomendacje finansowe dotyczące stosowania kanagliflozyny w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z  $\geq 1$  doustnym lekiem przeciwcukrzycowym: 4 pozytywne (NICE 2014, SMC 2014, ZIN 2014, HAS 2020), 2 pozytywne pod warunkiem minimalizacji kosztów względem inhibitorów DPP-4 (CADTH 2015, PBAC 2013) oraz 1 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.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11 stycznia 2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma PLR.4500.1145.2020.7.KK, data wpływu do AOTMiT: 11.01.2021 r.), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Invokana (canagliflozinum) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku w sprawie oceny leku Invokana (canagliflozinum) we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny.
2. Raport nr OT.4230.1.2021 pn. „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”.