



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (canagliflozinum) 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 jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.

Rada Przejrzystości uważa, że

ze względu na dużą niepewność co do populacji docelowej.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Zgodnie z podziałem przyjętym przez WHO wyróżniamy:

- 1. Cukrzycę typu 1 autoimmunologiczną lub idiopatyczną, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnie niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów.*
- 2. Cukrzycę typu 2 wynikającą z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek.*
- 3. Cukrzycę ciążową.*
- 4. Inne typy cukrzycy.*

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.

Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2 i należy do grupy leków hipoglikemizujących o tym samym mechanizmie działania tzw. flozyn. Poprzez hamowanie SGLT-2, flozyny zmniejszą reabsorpcję przesączanej glukozy i zmniejszą próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększają UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie. W Polsce oprócz kanagliflozyny 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość. we wspólnej grupie limitowej z odpłatnością 30% refundowane są dapagliflozyna i empagliflozyna.

Złożony wniosek refundacyjny oznacza rozszerzenie wskazań do refundacji kanagliflozyny w następujących przypadkach:

- terapii dwulekowej z innym lekiem przeciwcukrzycowym z wyłączeniem insuliny oraz
- terapii trójlekowej z dwoma innymi lekami przeciwcukrzycowymi, z wyłączeniem insuliny, w populacji z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $< 8\%$ lub bez wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dowody naukowe

1. Terapia dwulekowa

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.

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 częstości 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.

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. 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.

W 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 kanagliflozyny w odniesieniu do obniżenia średniego poziomu stężenia FBG oraz odnotowano statystycznie istotny wzrost stężenia cholesterolu LDL na niekorzyść badanej interwencji.

2. Terapia trójlekowa

W badaniu CANTATA-D2, badającym skuteczność kanagliflozyny stosowanej w dawce 300 mg w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, wykazano istotnie wyższą skuteczność (potwierdzono hipotezę superiority) KAN względem sitagliptyny (SITA) dla pierwszorzędowego 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 ≥8,0% do <9,0%; -1,99% (SE: 0,15) w grupie chorych ze stężeniem HbA1c ≥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.

W badaniu obserwacyjnym 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, 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.

Bezpieczeństwo

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. 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.

Jakość życia

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.

Wytyczne kliniczne

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (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 (AACE/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., wskazują, że u pacjentów z cukrzycą leczonych terapią dwulekową, a także terapią trójlekową i chorobą układu sercowo-naczyniowego, niewydolności serca, przewlekłą chorobą nerek, otyłością powinno się stosować 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.

Problem ekonomiczny

Terapia dwulekowa



Terapia trójlekowa



Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana,

Głównym ograniczeniem analizy są oszacowania populacji docelowej przedstawione w Invokana dla aktualnego wniosku refundacyjnego, które charakteryzują się dużą niepewnością i mogą być zaniżone.

Główne argumenty decyzji

1. Stosowanie kanagliflozyny w stosunku do alternatywnych terapii dwu i trójlekowych.
2. W związku z dużą niepewnością co do populacji docelowej i kosztów dla płatnika zasadne jest

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4230.1.2021 „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”, 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 NVo zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

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