



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

we wskazaniu:

cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ 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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.21.2023

Data ukończenia: 15.11.2023 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag International NV, AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.) 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. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AstraZeneca AB, Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

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
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 dobową / 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
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków
FPG	stężenie glukozy 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	różnica średnich
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
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
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość
RCT	badanie kliniczne z randomizacją
RD	różnica ryzyka
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne
RSS	instrument dzielenia ryzyka
RTG	próg nerkowy dla glukozy
SD	odchylenie standardowe
SE	błąd standardowy
SGLT-2	kotransporter glukozowo-sodowy 2
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SITA	sitagliptyna
SMC	Scottish Medicines Consortium
SU	pochodna sulfonylomocznika
UACR	stosunek albuminy do kreatyniny w moczu
UCZ	urzędowa cena zbytu
UGE	wydalanie glukozy z moczem
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja 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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	16
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56

4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	59
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	59
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	59
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej (analiza kosztów-użyteczności)	64
5.2.2.	Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	66
5.2.3.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	66
5.2.4.	Wyniki analizy progowej	66
5.2.5.	Wyniki analizy wrażliwości	67
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	69
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	70
5.4.	Komentarz Agencji.....	71
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	72
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	72
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	75
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	77
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	79
6.4.	Komentarz Agencji.....	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	85
11.	Kluczowe informacje i wnioski	87
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	91
13.	Źródła.....	93
14.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.09.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1606.2023.5.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Invokana, Canagliflozinum, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106
- Wnioskowane wskazanie:
Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0% 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

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV145

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse,

Belgia

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.09.2023 r., znak PLR.4500.1606.2023.5.EBI (data wpływu do AOTMiT 13.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Invokana, Canagliflozinum, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106**

w wskazaniu: **cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0% 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.**

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.10.2023 r., znak OT.423.0.21.2023.9.AKP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.10.2023 r. Ze względu na to, że po przekazanych uzupełnieniach analizy nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wezwano wnioskodawcę o ponowne uzupełnienie analiz pismem z dnia 8.11.2023 r., znak OT.423.0.21.2023.17.AKP. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dn. 14.11.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- [REDACTED] Analiza ekonomiczna. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- [REDACTED] Analiza wpływu na budżet. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- [REDACTED] Odpowiedź na pismo OT.423.0.21.2023.9.AKP z dnia 30.10.2023 r. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 30.10.2023 r.
- [REDACTED] Odpowiedź na pismo OT.423.0.21.2023.9.AKP z dnia 30.10.2023 r. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Invokana (canagliflozinum), tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106
Kod ATC	A10BK02 (grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny)
Substancja czynna	kanagliflozyna
Droga podania	Doustna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Mechanizm działania</p> <p>Transporter SGLT2, wyrażony w kanałkach 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 SGLT2. Poprzez hamowanie SGLT2, 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 SGLT2 przekłada się także na diurezę osmotyczną, z działaniem osmotycznym prowadzącym do zmniejszenia skurczowego ciśnienia krwi; zwiększenie UGE związane jest z wydatkiem kalorii i zmniejszeniem masy ciała, co wykazano w badaniach u pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Działanie kanagliflozyny zwiększające UGE bezpośrednio zmniejszające glikemię jest niezależne od insuliny. W badaniach klinicznych kanagliflozyny stwierdzono poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta) oraz poprawę odpowiedzi wydzielniczej komórek beta po obciążeniu mieszanym pokarmem.</p> <p>W badaniach fazy 3 podanie 300 mg kanagliflozyny przed posiłkiem skutkowało większym obniżeniem hiperglikemii poposiłkowej niż po dawce 100 mg. To działanie dawki 300 mg kanagliflozyny może częściowo wynikać z hamowania jelitowego SGLT1 (ważnego jelitowego transportera glukozy), związanego z przejściowym dużym stężeniem kanagliflozyny w świetle jelita przed wchłonięciem produktu leczniczego (kanagliflozyna jest słabym inhibitorem transportera SGLT1). Badania nie wykazały zaburzeń wchłaniania glukozy po podaniu kanagliflozyny.</p> <p>Kanagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do dystalnych kanałków nerkowych poprzez hamowanie zależnego od SGLT2 zwrotnego wchłaniania glukozy i sodu, a tym samym zwiększając cewkowokłębuszkowe sprężenie zwrotne, co jest powiązane ze zmniejszeniem ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego i zmniejszeniem hiperfiltracji w przedklinicznych modelach cukrzycy i badaniach klinicznych.</p>
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<p>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <p>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, \geq60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.</p>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy
Dawkowanie	<p>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 \geq 60 ml/min/1,73 m² lub klirensu kreatyniny (CrCl) wynosi \geq 60 ml/min i u których konieczna jest lepsza kontrola glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg raz na dobę. Zalecenia dotyczące dostosowywania dawki według wskaźnika eGFR, patrz tabela 1. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki u pacjentów w wieku \geq 75 lat, pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u innych pacjentów, u których zwiększenie diurezy przez kanagliflozynę może stanowić ryzyko. U pacjentów wykazujących nadmierną utratę płynów zaleca się skorygowanie tego stanu przed rozpoczęciem stosowania kanagliflozyny. Gdy kanagliflozyna jest stosowana w terapii skojarzonej z insuliną lub produktem pobudzającym wydzielanie insuliny (sekretagogiem insuliny), np. sulfonylomocznik, należy rozważyć mniejszą dawkę insuliny lub sekretagoga insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii.</p>

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego, dopuszczony do obrotu jest również produkt leczniczy Invokana 100 mg w opakowaniach 10, 90 i 100 tabletek powlekanych oraz produkt leczniczy Invokana w dawce 300 mg w opakowaniach 10, 30, 60 i 90 tabletek powlekanych.¹

Źródło: ChPL Invokana (data aktualizacji 27.07.2023 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.11.2013, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 lipca 2018 r.
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 (data aktualizacji 27.07.2023 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Invokana była dotychczas przedmiotem oceny Agencji 3-krotnie, pierwszy raz w 2014 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu w dwulekowej i trójlekowej terapii doustnej stosowanej w cukrzycy typu 2 – zlecenie 156/2014 w BIP Agencji (negatywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014² i 263/2014³ z dnia 8.09.2014 r. i negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr. 211/2014⁴ z dnia 8.09.2014 r.). W 2018 r. Invokana była ponownie oceniana 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 – zlecenie 191/2018 w BIP Agencji (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 129/2018⁵ z dnia 10.12.2018 r. i pozytywna rekomendacja Prezesa Agencji nr. 127/2018⁶ z dnia 15.12.2018 r.). Natomiast ostatnia ocena tego produktu leczniczego z 2021 r. obejmowała wskazanie: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny – zlecenie nr 1/2021 w BIP Agencji (pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2021⁷ z dnia 29.03.2021 r. oraz negatywna rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2021⁸ z dnia 2.04.2021 r.).

¹ Na podstawie informacji umieszczonych w rejestrze produktów leczniczych dla produktu leczniczego Invokana (<https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, data dostępu: 13.10.2023 r.)

² https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/SRP/U_32_531_140908_stanowisko_262_Invokana_w_ref.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

³ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/SRP/U_32_532_140908_stanowisko_263_Invokana_w_ref.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/156/REK/RP_211_2014_Invokana.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/SRP/U_46_456_181210_stanowisko_129_INVOKANA_canagliflozinum_w_ref.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

⁶ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/191/REK/RP_127_2018_Invokana.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/SRP/U_13_88_29032021_s_36_Invokana_canagliflozinum.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

⁸ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/001/REK/2021_04_02_BP_Rekomendacja_36-2021_Invokana_REOPTR.pdf (data dostępu: 17.10.2023 r.)

Produkt leczniczy Invokana był refundowany od 1 listopada 2019 r⁹. Aktualnie obowiązujące Obwieszczenie MZ z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. nie obejmuje refundacji produktu Invokana w żadnym wskazaniu¹⁰.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 262/2014 z dnia 8 września 2014 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 100 mg, kod EAN: 5909991096106, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m², • w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m². <p>(...) żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq35kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c\geq8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Skuteczności kanagliflozyny dowiodło także 8 randomizowanych badań eksperymentalnych, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z insuliną glargine. W badaniach tych nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kanagliflozyną w dawce 300 mg a insulinoterapią prostą. Produkt leczniczy Invokana został dopuszczony do obrotu niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jego temat jest niepełna. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na długoterminowe wyniki leczenia, rozwój powikłań typowych dla cukrzyicy oraz aspekty bezpieczeństwa. Trwają dwa duże randomizowane badania kliniczne (CANVAS oraz CANVAS-R), których celem jest oszacowanie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących kanagliflozynę. Zakończenie badań zaplanowano na 2017 r. Oceniając profil bezpieczeństwa kanagliflozyny warto zwrócić uwagę, że jej stosowanie obarczone jest ryzykiem występowania z dużą częstotliwością zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych. Rada zwraca uwagę na wysokie obciążenie budżetu NFZ, związane z ewentualnym finansowaniem leku ze środków publicznych, oraz na to, że lek finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 263/2014 z dnia 8 września 2014 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna), tabl. powł., 30 tabl., 300 mg, kod EAN: 5909991096168, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m², • w trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonylomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m², <p>(...) żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq35kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c\geq8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Skuteczności kanagliflozyny dowiodło także 8 randomizowanych badań eksperymentalnych, które pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii z insuliną glargine. W badaniach tych nie stwierdzono jednak istotnych statystycznie różnic pomiędzy kanagliflozyną w dawce 300 mg a insulinoterapią prostą. Produkt leczniczy Invokana został dopuszczony do obrotu niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jego temat jest niepełna. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań określających wpływ terapii inhibitorami SGLT-2 na długoterminowe wyniki leczenia, rozwój powikłań typowych dla cukrzyicy oraz aspekty bezpieczeństwa. Trwają dwa duże randomizowane badania kliniczne (CANVAS oraz CANVAS-R), których celem jest oszacowanie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych oraz nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących kanagliflozynę. Zakończenie badań zaplanowano na 2017 r. Oceniając profil bezpieczeństwa kanagliflozyny warto zwrócić uwagę, że jej stosowanie obarczone</p>

⁹ Od 1 listopada 2019 r. do 31 sierpnia 2022 r. Invokana była refundowana 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 na okres 2 lat.

Od 1 września 2022 r. do 31 października 2023 r. Invokana była refundowana we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% 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 (Obwieszczenie MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r.)

¹⁰ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-rodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r> (data dostępu: 24.10.2023 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>jest ryzykiem występowania z dużą częstością zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych. Rada zwraca uwagę na wysokie obciążenie budżetu NFZ, związane z ewentualnym finansowaniem leku ze środków publicznych, oraz na to, że lek finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o zbliżonym do Polski PKB.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 211/2014 z dnia 8 września 2014 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168; we wskazaniach: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m²; 2. w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m². <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991096106; Invokana, kanagliflozyna, tabl. powł., 300 mg, 30 tabl., EAN 5909991096168, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kanagliflozyna może być zastosowana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w dwulekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m², • w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 35 kg/m². <p>Wyniki badań klinicznych, ocenionych jako wysokiej jakości, dowodzą co najmniej nie mniejszej skuteczności kanagliflozyny w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Należy jednak zaznaczyć, że żadne z badań nie objęło pacjentów z BMI \geq 35 kg/m², a tylko w dwóch istniała możliwość wyodrębnienia subpopulacji z poziomem HbA1c \geq 8%, czyli populacji w pełni zgodnej z wnioskiem refundacyjnym.</p> <p>Oceniając profil bezpieczeństwa kanagliflozyny należy podkreślić, że jej stosowanie obarczone jest ryzykiem występowania zakażeń bakteryjnych i grzybiczych dróg moczowo-płciowych z dużą częstością.</p> <p>Wnioskowany produkt leczniczy finansowany jest tylko w 4 krajach europejskich, przy czym w żadnym z krajów o PKB zbliżonym do uzyskiwanego w Polsce.</p> <p>Produkt leczniczy Invokana został dopuszczony do obrotu na terenie UE niespełna rok temu (15 listopada 2013 r.) i wiedza na jego temat jest niepełna, stąd jego finansowanie ze środków publicznych Prezes Agencji uważa za przedwczesne.</p>
<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>Główne argumenty decyzji</p> <p>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.</p> <p>Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne, z uwagi na wysoki koszt leczenia.</p> <p>Uwagi Rady</p> <p>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 urzędom odpowiedzialnym za nadzór nad bezpieczeństwem leków (URPL).</p>
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 127/2018 z dnia 15 grudnia 2018 r.</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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny, pod warunkiem [redacted]</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoeconomicznych 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 glibepirydem 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 glibepirydem 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>Inkrementalny wpływ na budżet płatnika pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianego leku jest znaczący i sięga kilkudziesięciu milionów w zależności od roku analizy. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji i udziałów w rynku.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 36/2021 z dnia 29 marca 2021 roku</p>	<p>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%.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że [redacted] ze względu na dużą niepewność co do populacji docelowej.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Stosowanie kanagliflozyny [redacted] w stosunku do alternatywnych terapii dwu i trójlekowych. 2. W związku z dużą niepewnością co do populacji docelowej i kosztów dla płatnika zasadne jest [redacted]
<p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2021 z dnia 2 kwietnia 2021 r.</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>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.</p> <p>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 (Batatineh 2019 oraz SITA-CANA). W pierwszym z badań wykazano brak istotnej różnicy w zmianie średniego stężenia HbA1c, średniego stężenia trójglicerydów oraz średniego stężenia 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 istotnie 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</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><i>jakość badania SITA-CANA (jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne) są traktowane z ostrożnością.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, stosowanie KAN w miejsce komparatorów jest</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Analiza wpływu na budżet wskazuje na</i></p> <p><i>Jednak ze względu na założenia dotyczące populacji docelowej, możliwe jest nawet dwukrotnie niedoszacowanie populacji, a w konsekwencji niedoszacowanie wpływu na budżet płatnika.</i></p> <p><i>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</i></p>

Ponadto we wnioskowanym wskazaniu ocenie Agencji podlegały także inne produkty lecznicze. W 2022 r. Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację dotyczącą rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Jardiance (BIP Agencji nr 56/2022¹¹) we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Obecnie Jardiance refundowany jest we wskazaniu: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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, -otyłość¹². Ponadto aktualnie trwa ocena produktu leczniczego Jardiance we wskazaniu: 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość (BIP Agencji nr 116/2023).

W październiku 2023 r. procedowany przez Agencję był również wniosek o rozszerzenie wskazania dla produktu leczniczego Forxiga (BIP Agencji nr 105/2023¹³). Wnioskowane rozszerzenie wskazania obejmowało zmianę w zakresie wartości HbA1c z $\geq 7,5\%$ na $\geq 7,0\%$. Rada przejrzystości wydała pozytywną decyzję refundacyjną, dla produktu leczniczego Forxiga z uwagi na korzyści kliniczne, potwierdzone przez aktualne wytyczne towarzystw naukowych. Prezes Agencji również zarekomendował objęcie refundacją kanagliflozyny we wnioskowanym

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/7757-zlecenie-56-2022> [data dostępu: 26.10.2023 r.]

¹² Ponadto Jardiance refundowany jest we wskazaniu: <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów, wnioskowane rozszerzenie obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

¹³ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/8205-zlecenie-105-2023> [data dostępu: 26.10.2023 r.]

wskazaniu tj. cukrzyca typu 2, u pacjentów leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość, [redacted]

[redacted]. Wcześniej produkt leczniczy był oceniany w 2020 r. (BIP Agencji nr 68/2020) otrzymując pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości¹⁴ i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji¹⁵ we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do dnia 31.10.2023 r. produkt leczniczy Forxiga był refundowany we wskazaniach: <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ 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 wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość¹⁶. Produkt leczniczy nie znajduje się na aktualnym Obwieszczeniu MZ z dnia 20.10.2023 r.

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	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

¹⁴ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/SRP/U_37_292_14092020_s_67_Forxiga_dapagliflozinum_w_ref_zacz.pdf

¹⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/REK/RP_67_2020_Forxiga_zaczernienia_BIP.pdf

¹⁶ Ponadto produkt leczniczy Forxiga refundowany jest we wskazaniach: <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², a buminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest zawężone w stosunku do zarejestrowanego. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego 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.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania refundowanego do 31.10.2023 r. polegające na przyjęciu definicji niekontrolowanej cukrzycy zgodnie z wytycznymi PTD (tj. zniesienie dotychczasowego limitu poziomu HbA1c $\geq 7,5\%$ i przyjęcie $\geq 7\%$).

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów [redacted]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Invokana zakładają finansowanie w ramach [redacted]. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 pkt 1 ustawy o refundacji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E11 Cukrzyca insulinoniezależna

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 2023

¹⁸ dane pochodzące z odpowiedzi NFZ na pismo Agencji z dnia 5 października 2023 r. w sprawie przekazania danych w zakresie efektywnej ceny dla produktów leczniczych Invokana, Forxiga, Jardiance refundowanych we wskazaniu: Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ 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 na podstawie rozliczonych świadczeń lekowych w systemie sprawozdawczo-rozliczeniowym Centrali NFZ.

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*

Rokowanie

Typowe objawy cukrzycy pojawiają się znacznie rzadziej niż w cukrzycy typu 1. Ponad połowa przypadków przebiega bezobjawowo i hiperglikemię wykrywa się przypadkowo lub w badaniach przesiewowych. Nieleczona sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego; często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Źródło: *Medycyna Praktyczna 2023*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2018–2021 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: E11. Z danych pozyskanych z bazy SWIAD NFZ wynika, że cukrzycę typu 2 w latach 2014–2021 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi cukrzycę typu 2 wg danych z bazy NFZ (wg AWA OT.423.0.19.2023 Forxiga)

Rok	Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: E11: cukrzyca insulinoniezależna
2014	1 766 504
2015	1 810 202
2016	1 862 002
2017	1 900 636
2018	1 930 465
2019	2 030 307
2020	1 981 724
2021	2 039 312
Unikalne numery pesel łącznie za lata 2018-2021	3 612 142

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Tabela 7. Liczba indywidualnych numerów PESEL u których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym E11 (wraz z podkodami) oraz zrefundowano Jadriance, Forxiga lub Invokana, wraz z ilością zrefundowanych opakowań wg danych NFZ.

Zrefundowana substancja czynna	Rok			
	2019	2020	2021	2022
Liczba indywidualnych numerów PESEL				
Kanagliflozyna (Invokana)	2 392	6 119	9 163	9 485
Dapagliflozyna (Forxiga)	4 685	11 541	23 404	79 513
Empagliflozyna (Jardiance)	10 672	35 285	52 522	101 379
Liczba zrefundowanych opakowań				
Kanagliflozyna (Invokana)	4592	36 442	64 381	75 388

Zrefundowana substancja czynna	Rok			
	2019	2020	2021	2022
Dapagliflozyna (Forxiga)	8983	71 551	138 485	399 826
Empagliflozyna (Jardiance)	19 550	224 209	367 401	650 215

Stanowiska eksperckie

W ramach prac otrzymano 2 opinie eksperckie od prof. M. Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii oraz prof. Grzegorza Dzidy z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Profesor Mariusz Dąbrowski oszacował, iż obecnie liczba chorych w Polsce z rozpoznaną cukrzycą typu 2 wynosi ok. 2,9 mln pacjentów. Ekspert wskazał również, iż wśród dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 po leczeniu co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość ok. 700 tys. chorych to osoby z HbA1c $\geq 7,0\%$ $< 7,5\%$, natomiast HbA1c $\geq 7,5\%$ stwierdza się u około 650 tys. pacjentów. Ponadto ekspert oszacował, iż liczba nowych zachorowań na cukrzycę typu 2 w ciągu roku w Polsce wyniesie ok. 93 tys.

Profesor Grzegorz Dzida wskazał podobnie jak Profesor Mariusz Dąbrowski, iż obecnie w Polsce jest ok. 3 mln pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Liczbę dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 po leczeniu co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość, z HbA1c $\geq 7,0\%$ $< 7,5\%$, profesor oszacował na ok. 60 tys., natomiast liczbę nowych zachorowań na cukrzycę typu 2 w ciągu roku w Polsce na ok. 350 tys.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii ¹⁹		Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Obecna liczba dorosłych chorych w Polsce z rozpoznaną cukrzycą typu 2	ok. 2,9 mln		ok. 3 mln
Liczba nowych zachorowań na cukrzycę typu 2 w ciągu roku w Polsce	ok. 93 tys.		ok. 350 tys.
Obecna liczba dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 po leczeniu co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi 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 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość	ogółem	ok. 1,35 mln	250-300 tys.
	pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$ $< 7,5\%$	ok. 700 tys.	ok. 60 tys.
	pacjenci z HbA1c $\geq 7,5\%$	ok. 650 tys.	-

¹⁹ szacunki własne w oparciu o dane epidemiologiczne oraz pacjent.gov.pl

Parametr	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii ¹⁹	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie	
Odsetek osób, u których produkt leczniczy Invokana jest aktualnie stosowany	pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$ $<7,5\%$	1,5%	0%
	pacjenci z HbA1c $\geq 7,5\%$	3%	-
Odsetek osób, u których produkt leczniczy Invokana będzie stosowany po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$ $<7,5\%$	2,5%	2-3%
	pacjenci z HbA1c $\geq 7,5\%$	3%	-

Skróty: HbA1c - hemoglobina glikowana

Ponadto zwrócono się do ankietowanych przez Agencję ekspertów z pytaniami dotyczącymi wnioskowanej zmiany wskazania refundowanego. Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski wskazał, iż jego zdaniem zmiana wnioskowania nie wpłynie w istotny sposób na liczebność populacji ponieważ: *większość pacjentów leczonych flozynami stosuje dapa- lub empagliflozynę ze względu na ich szersze wskazania refundacyjne oraz kliniczne obejmujące przede wszystkim niewydolność serca (Invokana nie posiada takich wskazań, gdyż nie ma odpowiednich badań), natomiast w badaniu CREDENCE wykazano korzyści dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem leczonych Invokaną. Niemniej nie należy oczekiwać znaczącego wzrostu preskrypcji o ile konkurencyjne leki (dapa- i empagliflozyna) uzyskają podobne zapisy refundacyjne. Ponadto zaznaczył, że: Zmiana jest jak najbardziej uzasadniona, gdyż zarówno zalecenia amerykańsko-europejskie (ADA/EASD), jak też nasze polskie zalecenia PTD zalecają używanie flozyn i/lub agonistów receptora GLP-1 u pacjentów bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego niezależnie od aktualnego odsetka hemoglobiny glikowanej (także $<7,0\%$).*

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 odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), (<https://ptdiab.pl/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), (<https://www.aace.com/>);
- American College of Endocrinology (ACE), (<https://www.aace.com/>);
- American Diabetes Association (ADA), (<https://www.diabetes.org/>);
- Canadian Diabetes Association (CDA), (<https://www.diabetes.ca/>);
- European Association for Study of Diabetes (EASD), (<https://www.easd.org/>);
- European Society of Cardiology (ESC/EASD), (<https://www.escardio.org/>);
- International Diabetes Federation (IDF), (<https://idf.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<https://www.sign.ac.uk/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD (<https://ptdiab.org.pl/>)
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com

Wyszukiwanie przeprowadzono 23.10.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2021-2023, ze względu na fakt, iż w pierwszym kwartale 2021 roku lek Invokana był oceniany przez Agencję w leczeniu cukrzycy typu 2 (we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco

kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny) i wytyczne z wcześniejszych lat znajdują się w raporcie nr OT.4230.1.2021.

Odnaleziono 7 dokumentów: polskie wytyczne PTD 2023, europejskie ESC 2023, amerykańskie ADA 2023, australijskie ADS 2023, brytyjskie NICE 2022, międzynarodowe ADA/EASD 2022 oraz publikację zawierającą konsensus międzynarodowych ekspertów z 2021 roku.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolność serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c. Wg amerykańskich wytycznych ADA 2023 z dotychczas opublikowanych metaanaliz badań klinicznych wynika, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

Wg autorów polskich wytycznych PTD 2023 u osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). Przy wyborze konkretnych substancji wszystkie odnalezione wytyczne zalecają przede wszystkim leki hipoglikemizujące o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2023 (Polska)</p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol) [A]; • Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczęciu leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 2 należy rozważyć w pierwszej kolejności metforminę, inhibitory SGLT-2 (flozyny) oraz agonistów receptora GLP-1. U pacjentów z udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub współistnieniem wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego wybór powinien uwzględniać w pierwszej kolejności efekt sercowo-naczyniowy i nefroprotekcyny leków. [A]; • Terapię skojarzoną w nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2 należy rozważyć u pacjentów z wymienionych wyżej grup ryzyka oraz w nasilonej hiperglikemii. [A]; • U pacjentów z chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, przy rozpoczęciu i intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową (efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1) [A]. • U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca należy preferować wybór flozyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1. [A] • U pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową należy rozważać obie grupy leków (flozyny lub agoniści receptora GLP-1), zaś w przypadku licznych czynników ryzyka w pierwszej kolejności agonistów receptora GLP-1. Wczesna terapia skojarzona metforminą i/lub flozynami i/lub agonistami receptora GLP-1 powinna być w wymienionych powyżej przypadkach rozważana u każdego pacjenta niezależnie od osiągnięcia celu terapeutycznego. [A]; • Po przebyciu zawału serca należy dołączyć leki o udokumentowanym działaniu kardioprotekcyjnym (inhibitory SGLT2, agoniści GLP1). [A] • Terapię nadciśnienia tętniczego należy rozpoczynać od stosowania skojarzenia dwóch leków: inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonisty receptora angiotensynowego AT1 z antagonistą wapnia lub diuretykiem tiazydowym lub tiazydopodobnym. [A]; • Farmakoterapia nadciśnienia tętniczego powinna być kontynuowana nieprzerwanie, gdyż jedynie wówczas uzyskuje się zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. [A] <p>Decyzja o inicjacji terapii skojarzonej w nowo rozpoznanej cukrzycy powinna być w szczególności rozważana w przypadku udokumentowanej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca, przewlekłej choroby nerek lub współistnieniu wielu czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także przy nasilonej hiperglikemii (HbA1c > 8,5%). Jeżeli stosowana na danym etapie terapia przestaje być skuteczna (nie jest osiągnięta docelowa dla danego pacjenta wartość HbA1c), należy przejść po 3–4 miesiącach do kolejnego etapu.</p> <p><u>Poziom dowódów:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>[A] - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</p> <p>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><u>Konflikt interesów:</u> deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: cukrzyca.info.pl</p>
<p>European Society of Cardiology ESC 2023 (Europa)</p>	<p>Wytyczne postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej (CVD):</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z nadwagą lub otyłością należy rozważyć podanie leków obniżających poziom glukozy wpływających na utratę masy ciała (np. GLP-1 RA) w celu zmniejszenia masy ciała [IIa,B] Aby zmniejszyć ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, zaleca się rzucenie palenia [I,A]. Zaleca się priorytetowe traktowanie leków hipoglikemizujących o udowodnionych korzyściach ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz o udowodnionym bezpieczeństwie ze strony układu sercowo-naczyniowego lub bez potwierdzonego bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego [I,C]. Inhibitory SGLT2 o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, sotagliflozyna) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I,A]. GLP-1 RA o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego (liraglutyd, semaglutyd s.c., dulaglutyd, efpeglenatyd) są zalecane u pacjentów z T2DM i ASCVD w celu zmniejszenia liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych, niezależnie od początkowej lub docelowej wartości HbA1c i niezależnie od jednocześnie stosowanych leków hipoglikemizujących [I, A] Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD, należy rozważyć metforminę [IIa,C]. Jeśli konieczna jest dodatkowa kontrola glikemii, u pacjentów z T2DM i ASCVD bez niewydolności serca, można rozważyć zastosowanie pioglitazonu [IIb,B]. U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, obciążonych wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem CVD, można rozważyć leczenie metforminą w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. U pacjentów z T2DM bez ASCVD lub bez ciężkich uszkodzeń narządów, ale z 10-letnim ryzykiem CVD $\geq 10\%$, można rozważyć leczenie inhibitorem SGLT2 lub GLP-1 RA w celu zmniejszenia ryzyka CVD [IIb,C]. <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>I – technologia rekomendowana</i> <i>IIa – technologia powinna być rozważona</i> <i>IIb – technologia może być rozważona</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u> <i>A – Metaanalizy, przeglądy systematyczne, wielokrotne badania RCT,</i> <i>B – Pojedyncze RCT lub duże nierandomizowane badania kliniczne,</i> <i>C – Konsensus opinii eksperckich, małe badania kliniczne lub badania retrospektywne..</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
<p>American Diabetes Association ADA 2023 (USA)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> U dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 i stwierdzonym wysokim ryzyku miażdżycowej choroby układu krążenia (ASCVD), niewydolności serca (HF) i/lub przewlekłej choroby nerek (CKD) schemat leczenia powinien uwzględniać leki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe [A]; Wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono ASCVD, HF, CKD lub wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zalecane jest zastosowanie inhibitora SGLT2 i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1C i z uwzględnieniem czynników osobniczych [A]; Inhibitor ACE lub ARB w maksymalnej tolerowanej dawce jest zalecanym leczeniem pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób chorych na cukrzycę i ze stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (UACR) 300 mg/g kreatyniny [A] lub 30–299 mg/g kreatyniny. [B];

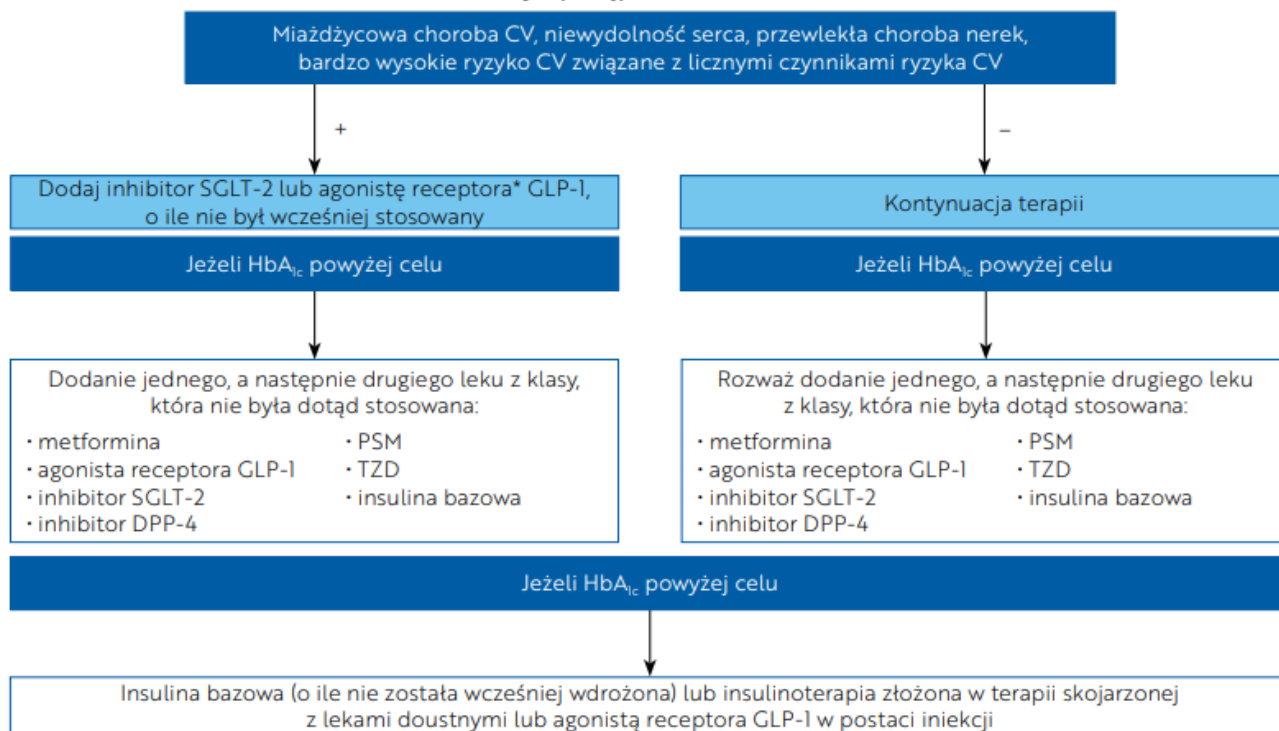
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> Aby osiągnąć docelowe wartości ciśnienia tętniczego na ogół wymagana jest terapia wielolekowa. Nie należy jednak stosować połączeń inhibitorów ACE i blokerów receptora angiotensyny (ARB) oraz połączeń inhibitorów ACE lub ARB z bezpośrednimi inhibitorami reniny. [A]; U osób chorych na cukrzycę typu 2 ze stabilną niewydolnością serca można kontynuować podawanie metforminy w celu zmniejszenia stężenia glukozy, jeśli szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego pozostaje > 30 ml/min/1,73 m², ale należy unikać jej podawania u osób w stanie niestabilnym lub u osób hospitalizowanych z powodu niewydolności serca [B]. <p>Istnieją dowody z dużych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w których wykazano statystycznie istotne zmniejszenie liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku trzech inhibitorów SGLT2 (empagliflozyny, kanagliflozyny, dapagliflozyny) oraz czterech agonistów receptora GLP-1 (liraglutynu, a biglutynu, semaglutynu [niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniu klinicznym o średniej wielkości, ale nie ocenianym jako skutki sercowo-naczyniowe] oraz dulaglutynu). Z metaanaliz dotychczas opublikowanych badań wynika, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> [A] - Mocne dowody z dobrze przeprowadzonych, możliwych do uogólnienia, randomizowanych, kontrolowanych badań o odpowiedniej mocy. [B] - Potwierdzające dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</p>
<p>Australian Diabetes Society ADS 2023 (Australia)</p>	<p>Lekiem pierwszego wyboru jest metformina (o ile nie jest przeciwwskazana lub nietolerowana). Druga linia terapii: jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie osiągnięto poziomu HbA1c ≤7% (lub redukcji o min. 0,5%) należy do metforminy dodać jeden z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> po pochodne sulfonilomocznika, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT-2 (korzyści pozaglikemiczne wykazane w przypadku niewydolności serca), <p>Trzecia linia terapii po kolejnych 3 mies., jeżeli wcześniejsze leczenie nie przynosi efektu to terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Na tym etapie można rozważyć włączenie agonisty receptora GLP-1.</p> <p>Wśród rekomendowanych inhibitorów SGLT-2 wytyczne nie wymieniają kanagliflozyny. Zalecane są: dapagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p>ADA/EASD 2022 (Międzynarodowe)</p>	<p>W ramach holistycznego podejścia do leczenia cukrzycy należy uwzględnić wielochorobowość oraz indywidualne preferencje i bariery u pacjentów, a także zróżnicowane koszty terapii. Ponadto większy nacisk należy położyć na kontrolę masy ciała.</p> <p>Niezależnie od poziomu HbA1c i obecności innych leków hipoglikemizujących, wszystkim osobom chorym na cukrzycę ze stwierdzoną lub subkliniczną miażdżycową chorobą układu krążenia (ASCVD) lub niewydolnością serca (HF) należy przepisać leki zmniejszające ryzyko sercowo-nerkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory SGLT2 o udowodnionym korzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy; agoniści receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) o udowodnionym korzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy; <p>Należy rozważyć zastosowanie leków hipoglikemizujących, które zapewniają znaczną utratę masy ciała, takich jak GLP-1 RA o dużej skuteczności odchudzania.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> brak informacji o sile zaleceń. <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</p>
<p>National Institute for Health and Care NICE 2015/2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Farmakoterapia cukrzycy typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podstawą farmakoterapii cukrzycy typu 2 jest monoterapia metforminą. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową: <ul style="list-style-type: none"> inhibitorami DPP-4, pioglitazonem (antagonista PPAR-γ), po pochodnymi sulfonilomocznika, w przypadku wybranych chorych do rozważenia zastosowanie inhibitorów SGLT-2. U pacjentów z współwystępującą przewlekłą niewydolnością serca lub rozpoznaną miażdżycową chorobą układu krążenia, oprócz metforminy należy podać inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy (dapagliflozyna, kanagliflozyna, empagliflozyna oraz ertugliflozyna).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, oprócz metforminy należy rozważyć inhibitor SGLT2 o udowodnionym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. <p><i>Sila rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</i></p>
Międzynarodowy panel ekspertów 2021	<p>Konsensus dotyczy zastosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 inhibitorów SGLT-2 lub agonistów receptora GLP-1 (wg wytycznych praktyki klinicznej).</p> <p>Główne rekomendacje konsensusu ekspertów:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub wskaźnikami wysokiego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zaleca się GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2. [ADA 2021] U pacjentów z cukrzycowymi chorobami nerek i albuminurią, zalecane są inhibitory SGLT-2 i GLP-1 RA, w przypadku nietolerancji inhibitorów SGLT-2 lub przeciwwskazania do ich stosowania. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN (ale nie cukrzycową chorobą nerek ani albuminurią), zaleca się GLP-1 RA lub inhibitory SGLT-2. [ADA 2021] U pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się inhibitory SGLT-2 lub GLP-1 RA w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych przed badaniem poziomu HbA1c. [ESC 2019, klasa rekomendacji: I, poziom rekomendacji: A] Niezależnie od poziomu glukozy, inhibitory SGLT-2 i/lub GLP-1 RA są zalecane u pacjentów z potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową, z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym lub PChN. [AACE 2020] Inhibitory SGLT-2 lub GLP-1 RA zaleca się u dorosłych z cukrzycą typu 2 i jednym z czynników ryzyka: chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, cukrzycową chorobą nerek lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. [ACC 2020]. <p>Ochrona układu krążenia i nerek przez inhibitory SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 nie ma związku z ich wpływem na HbA1c. Dlatego to ryzyko sercowo-naczyniowe i nerkowe, a nie poziom HbA1c, stanowi możliwe wskazanie dla tych dwóch klas leków. Wszystkie badania, które wykazały skuteczność tych leków, przeprowadzono u pacjentów, u których wartości HbA1c wynosiły > 6,5%. Nie ma pewności czy osoby z niższą wartością HbA1c osiągnęłyby takie same korzyści.</p> <p>Wg informacji ze strony FDA kanagliflozyny, ertugliflozyny i dapagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z eGFR <30 ml/min/1,73 m². Wszystkie inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane u pacjentów dializowanych lub z niewydolnością nerek.</p> <p><i>Poziom dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: ASCVD - miażdżycowa choroba układu krążenia, CVD – choroba sercowo-naczyniowa, PChN – przewlekła choroba nerek, SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2, ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker), ACE/ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, HF – niewydolność serca, T2D – cukrzyca typu 2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 uprzednio leczeni w modelu jedno- lub dwulekowym metforminą i/lub innym lekiem lub lekami
Na każdym etapie leczenia należy dążyć do osiągnięcia indywidualnie zdefiniowanych celu glikemicznego oraz masy ciała.

Edukacja i postępowanie behawioralne



Rysunek 1. Schemat postępowania terapeutycznego u uprzednio leczonych osób z cukrzycą typu 2

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie
<p>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pochodne sulfonilomocznika (aktualnie ok. 45% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 30-40% pacjentów, technologia najtańsza) większość leków z tej klasy, zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe (oprócz gliklazydu, który redukuje też białkomocz), powodują przyrost masy ciała i zwiększają ryzyko hipoglikemii • pioglitazon (aktualnie ok. 2% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii ok. 2% pacjentów) przeciwwskazany w niewydolności serca, redukcja dawki w niewydolności nerek • inhibitor DPP-4 (dipeptydylo-peptydazy typu 4) (aktualnie ok. 4-6% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii ok. 4-6%) brak dodatkowych korzyści sercowo-naczyniowych, saksa- i alogliptyna zwiększają ryzyko niewydolności serca, nie hamują spadku eGFR • agonści receptora dla GLP-1 (aktualnie ok. 4,0% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii ok. 4,0% pacjentów, technologia najskuteczniejsza) • inhibitory SGLT-2 (aktualnie ok. 30% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii ok. 30-35%) empagliflozyna, dapagliflozyna redukują ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, w tym ryzyko zgonu, redukują ryzyko powstania niewydolności serca, hospitalizacji i zgonu z jej powodu (dapagliflozyna), o >40%, redukują ryzyko powstania i progresji przewlekłej choroby nerek o >40%) • insulina (zazwyczaj bazowa) (aktualnie ok. 25%, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii ok. 15% pacjentów, technologia najskuteczniejsza) skutki pozytywne: obniżenie glikemii, ustąpienie objawów hiperglikemii skutki negatywne: przyrost masy ciała, wzrost ryzyka ciężkich hipoglikemii skutkujących upadkami lub wypadkami oraz incydentami sercowo-naczyniowymi • akarboza (aktualnie <1,0% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii <1,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • terapie trójlekowe w różnych połączeniach np. metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina (aktualnie stosowane u 40-50% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii nastąpi zmniejszenie stosowania o ok. 1-2%) • terapie trójlekowe w różnych połączeniach np. metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory DPP4 (aktualnie stosowane u ok. 40% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii nastąpi zmniejszenie stosowania o 2%) – technologia uznana przez eksperta za najtańszą • terapie trójlekowe w różnych połączeniach np. metformina, insulina, inhibitory DPP4 (aktualnie stosowane u ok. 5-10% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii nastąpi zmniejszenie stosowania o 1%) – technologia uznana przez eksperta za najskuteczniejszą
<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją Invokana, (Canagliflozinum) w omawianym wskazaniu?</p>	<p>(...) w oparciu o obecne doświadczenie ze stosowaniem flozyn, ryzyko nadużyć jest znikome.</p>	<p>brak</p>
<p>Czy istnieją 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). 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/1,73/m²), 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</p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego lub z rozpoznaną miażdżycopochodną chorobą układu sercowo-naczyniowego (redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie CANVAS) a także pacjenci z niewydolnością serca towarzyszącą cukrzycy typu 2.</p>

Ekspert	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii	Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie
	<p>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 i empagliflozyna w badaniu EMPA-KIDNEY. 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 ¼ pacjentów było leczone metforminą, połowa pochodną sulfonylomocznika i połowa insuliną (która nie jest objęta tym wnioskiem). We wszystkich tych grupach uzyskano zbliżone efekty terapii kanagliflozyną. W pozostałych badaniach bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego fozyn 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 dapa-, jak i empagliflozyna wykazały 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 (niezależnie od frakcji wyrzutowej) nawet przy odsetku hemoglobiny glikowanej spełniającym kryteria dobrej kontroli glikemii. 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 fozyn w tej populacji pacjentów (a wśród osób z cukrzycą typu 2 odsetek pacjentów ze stłuszczeniem wątroby może przekraczać 70%).</p>	
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>(...) wątpliwości (także na bazie już całkiem sporych doświadczeń własnych) dotyczą głównie ryzyka amputacji, która dotyka głównie osoby z zaawansowaną miażdżycą tętnic kończyn dolnych. Drugą grupą, która budzi moje wątpliwości są osoby w wieku >75 lat, szczególnie z tzw. zespołem kruchości (frailty syndrome), gdyż grupa ta była mocno niedoreprezentowana w randomizowanych badaniach (np. w badaniu DECLARE stanowiła niespełna 6%, podczas gdy na Podkarpaciu pacjenci w wieku >75 lat stanowią >30% wszystkich dorosłych z cukrzycą), a są oni obciążeni ryzykiem hipotonii, hipowolemii etc.</p>	<p>Pacjenci z eGFR poniżej 20ml/min oraz dializowani</p>
<p>Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</p>	<p>Właściwie wymieniłem je powyżej, może dodać jeszcze zwiększone ryzyko infekcji uro-genitalnych, głównie na tle grzybiczym (tutaj szczególną grupę mogą stanowić mężczyźni ze stulejką), czy też niezwykle rzadko występującą martwicę Fourniera. Inne problemy, bardziej ekonomicznej natury, mogą dotyczyć wzrostu kosztów refundacji. Mechanizmami kompensującymi ten 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) 	<p>W ostatnim roku zdecydowanie zmieniło się podejście do stosowania inhibitorów SGLT2 – mają one zastosowanie jako leki kardio- i nefroprotecyjne niezależnie od wyrównania glikemicznego (klasa zaleceń Ia). Aspekt przeciwhiperglykemiczny jest w świetle obecnej wiedzy i standardów postępowania punktem drugorzędowym w stosunku do protekcji narządowej.</p>

<p>Ekspert</p>	<p>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii</p>	<p>Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny w Lublinie</p>
	<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>	
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Obecnie sformułowane priorytety, szczególnie w konsensusie ADA/EASD, dotyczą 4 obszarów: efektywnej kontroli glikemii, kontroli masy ciała (preferowanie leków o korzystnym lub neutralnym wpływie na masę ciała), kontroli „klasycznych” czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (warto zauważyć, że flozyny, agoniści receptora GLP-1 i pioglitazon redukują ciśnienie tętnicze i korzystnie, zwłaszcza agoniści receptora GLP-1 i pioglitazon, wpływają na parametry lipidowe) i wreszcie stosowania leków o udokumentowanym korzystnym wpływie na układ krążenia i nerki (tutaj liderami są flozyny i agoniści receptora GLP-1). Tak jak wymieniłem w tabelce, największym problemem związanym z obecnie dostępnymi i wciąż szeroko stosowanym leczeniem jest przyrost masy ciała (pochodne sulfonilomocznika, insulina, pioglitazon) i ryzyko hipoglikemii (pochodne sulfonilomocznika i insulina). Flozyny wpływają korzystnie na kontrolę glikemii, masę ciała, mają działanie kardio- i nefroprotektoryjne, a przy tym efektywnie obniżają ciśnienie tętnicze. Są także dane z badań węgierskich i chińskich, że w porównaniu z inhibitorami DPP-4 redukują ryzyko zapadalności na nowotwory złośliwe o ok. 25%, co jest swoistą „wartością dodaną”</p>	<p>Ograniczenia w refundacji m.in. w zakresie wartości hemoglobiny glikowanej, BMI czy liczby stosowanych leków p/cukrzycowych, co jest niezgodne z najnowszymi wytycznymi klinicznymi leczenia cukrzycy typu 2 (zwłaszcza w przypadku chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych). Ograniczenia w zakresie refundacji nowoczesnych leków p/cukrzycowych, zwłaszcza o udowodnionym działaniu kardioprotekcyjnym, przekładają się na częstość występowania powikłań m.in. w zakresie chorób sercowo-naczyniowych, hipoglikemii. Nowoczesne leki p/cukrzycowe np. flozyny, mimo zaleceń w wytycznych klinicznych, u części pacjentów nie są stosowane przez diabetologów z uwagi na wąskie kryteria refundacji i wysoką cenę tych leków dla chorych w przypadku 100% odpłatności.</p>
<p>Inne uwagi</p>	<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: • Wiek (oczekiwany czas przeżycia) • Płeć • Czas trwania cukrzycy oraz jej typ • 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 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 flozyny (korzyści obejmują te wszystkie trzy wskazania) • Ryzyko hipoglikemii (preferencja leków o niskim ryzyku wywoływania hipoglikemii – w tym kontekście insulina i pochodne sulfonilomocznika działają najmniej korzystnie) • 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. • Ryzyko działań niepożądanych 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 wywoływania hipoglikemii. 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>	<p>Według wytycznych PTD inhibitory SGLT-2 o udowodnionych korzyściach powinny być preferowani u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi, licznymi czynnikami ryzyka lub przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Kanagliflozyna spełnia te kryteria i należy do inhibitorów SGLT o udowodnionych korzyściach w takich grupach pacjentów (badania Canvas i Credence).</p> <p>Jeżeli u pacjenta z cukrzycą typu 2 współistnieje miażdżycowa choroba CV, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, lub bardzo wysokie ryzyko CV związane z licznymi czynnikami ryzyka CV, w zaleceniach zaproponowano następujące postępowanie:</p> <p>- u pacjentów uprzednio nieleczonych farmakologicznie – jako lek pierwszego wyboru inhibitor SGLT2 i/lub agonista receptora GLP-1 z lub bez metforminy</p> <p>- u pacjentów uprzednio leczonych, flozynę lub agonistę receptora GLP-1 należy dodać niezależnie od stopnia złożoności modelu u każdego pacjenta bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego, który nie otrzymywał leków z tych grup.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy są: inhibitory α -glukozydazy, flozyny, antagoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonylomocznika, biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny.

Zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Refundowane substancje czynne w cukrzycy typu 2

Grupa limitowa	Substancje czynne w ramach grupy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	<ul style="list-style-type: none"> Insulinum aspartum Insulinum glulisinum Insulinum humanum Insulinum lisprum
14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> Insulinum degludecum Insulinum degludecum + Insulinum aspartum Insulinum detemirum Insulinum glarginum
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metformina	<ul style="list-style-type: none"> Metformini hydrochloridum
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – pochodne sulfonylomocznika	<ul style="list-style-type: none"> Gliclazidum Glimepiridum Glipizidum
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory α glukozydazy – akarboza,	<ul style="list-style-type: none"> Acarbosum
85.0, Hormony trzustki – glukagon	<ul style="list-style-type: none"> Glucagonum hydrochloridum
251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> Empagliflozinum
252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutidum Semaglutidum Insulinum glarginum + Lixisenatidum
258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – inhibitory DPP-4	<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptinum Sitagliptinum + Metformini hydrochloridum Vildagliptinum Vildagliptinum + Metformini hydrochloridum

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków <ul style="list-style-type: none"> metformina; pochodne sulfonylomocznika – np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon; 	<p>(...) produkt leczniczy Invokana będzie stosowany w ramach terapii skojarzonej u chorych stosujących już leczenie hipoglikemizujące (leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi), w związku z czym leki podawane w ramach monoterapii nie mogą stanowić komparatora dla KAN we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>W związku z powyższymi informacjami, jako komparatory dla wnioskowanej interwencji należy uznać terapie z zastosowaniem technologii medycznych zalecanych w rozpatrywanym wskazaniu, refundowanych i najczęściej stosowanych tj. co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem</p>	W opinii analityków Agencji wybór komparatora przedstawiony przez wnioskodawcę jest właściwy. Wybór komparatora potwierdzają także opinie ankietowanych przez agencję ekspertów. Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski,

²⁰ Invokana (kanagliflozyna) oraz Forxiga (dapagliflozyna) były refundowane do dnia 31.10.2023 r.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • insuliny bazowe – np. insulina NPH, glargine, detemir; • inh bitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna); 	<p><i>następujących leków: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa i/lub inhibitor DPP-4.</i></p> <p><i>Metformina</i> według zaleceń w wytycznych klinicznych w <i>terapii cukrzycy typu II, obecnie nie stanowi obowiązkowej I linii leczenia u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej, zalecana jako terapia dodana do inhibitorów SGLT-2 lub agonistów GLP-1. Jest refundowana we wskazaniu cukrzyca. Stanowi terapię dodaną w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej. Wysokie zużycie w praktyce klinicznej, lek refundowany w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.</i></p> <p><i>Pochodne sulfonilomocznika</i> są zalecane w wytycznych klinicznych u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej. Są refundowane we wskazaniu cukrzyca. Stanowią terapię dodaną w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej. Wysokie zużycie w praktyce klinicznej, lek refundowany w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><i>Insuliny bazowe</i> są rekomendowane w wytycznych klinicznych u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej bądź jako insulinoterapia złożona w skojarzeniu. Są refundowane we wskazaniu m.in. cukrzyca. Stanowią komparator dla KAN. Opcja terapeutyczna zalecana w wytycznych klinicznych i refundowana w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><i>Inhibitory DPP-4</i> są rekomendowane w wytycznych klinicznych u chorych z bardzo wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej od II linii leczenia, w ramach terapii dwulekowej lub trójlekowej. Są refundowane we wskazaniu: w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c >7% (przez co najmniej 3 miesiące). Stanowią komparator dla KAN. Inhibitory DPP-4 są zalecane w wytycznych klinicznych i refundowane w skojarzeniu z metforminą u chorych u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c>7%.</p> <p>Spośród pozostałych substancji zalecanych w wytycznych: inne niż KAN inhibitorów SGLT-2, agonistów GLP-1, agonistów PPAR-γ, akarbozy nie można wskazać żadnego potencjalnego komparatora dla wnioskowanej technologii.</p> <p><i>Pozostałe floszyny</i> są w Polsce refundowane w leczeniu cukrzycy jedynie u chorych z HbA1c ≥7,5%. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA1c >7,0% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA1c ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych, których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny inne floszyny nie są obecnie refundowane, a więc nie powinny stanowić refundowanego komparatora dla KAN.</p> <p><i>Wskazanie refundacyjne agonistów GLP-1</i> obejmuje tylko chorych z HbA1c ≥7,5%. Wnioskowana populacja chorych dla KAN obejmuje w rzeczywistości chorych z HbA1c >7,0% i <7,5%, gdyż u chorych z HbA1c ≥7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce. Oznacza to, że u chorych, których rzeczywiście dotyczy przygotowywany wniosek refundacyjny agoniści GLP-1 nie są obecnie refundowani, a więc nie powinny stanowić refundowanego komparatora dla KAN.</p> <p><i>Tiazolidynediony (agoniści PPAR-γ)</i> nie są refundowane w Polsce w leczeniu cukrzycy.</p> <p><i>Akarboza</i> w najnowszych wytycznych klinicznych rzadko wymieniana jako terapia zalecana w leczeniu chorych z cukrzycą typu II. Nie stanowi komparatora dla KAN. Niskie zużycie akarbozy w praktyce klinicznej; brak uwzględnienia akarbozy w wytycznych PTD 2023 w schematach postępowania terapeutycznego u osób z cukrzycą typu 2.</p>	<p>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii, wymienia wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych pochodne sulfonilomocznika, inh bitory DPP-4 oraz insulinę bazową. Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dzida zaleca terapię lekową w różnych połączeniach, w których skład wchodzi metformina, pochodne sulfonilomocznika, inh bitory DPP-4 oraz insuliny bazowe.</p> <p>Należy zaznaczyć, że w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych również dla pozostałych floszyn lub agonistów receptora GLP-1 (ujednolicenie w zakresie poziomu HbA1c) będą one mogły stanowić komparatory względem siebie.</p>

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 skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania kanagliflozyny (Invokana) w pacjentów dorosłych, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy – dla terapii skojarzonej trójlekowej chorzy z HbA1c >7 %. Komentarz: w przypadku nieodnalezienia badań dla wnioskowanej populacji docelowej do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji chorych	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy uprzednio nieleczeni Chorzy rasy azjatyckiej ²¹	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. Ponadto kryterium włączenia dla populacji zgodnie z wnioskiem stanowią pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co nie zostało uwzględnione w przeglądzie.
Interwencja	Kanagliflozyna dawkowana zgodnie z ChPL Invokana® stosowana w skojarzeniu z MET + SU lub insuliną (terapia trójlekowa) ²² Dawkowanie i sposób podawania metforminy (MET) i SU (pochodne sulfonilomocznika), opisano szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego.	Inna niż wymieniona	Brak
Komparatory	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: insulin, pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT2 lub agonistów PPAR-γ. Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego, stanowiącej integralną część raportu. 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. 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	Niezgodny z założonymi	Wnioskodawca uwzględnił najczęstsze połączenia stosowane w praktyce klinicznej. Wybrane komparatory uznano za wystarczające, a przytoczone przez wnioskodawcę argumenty uzasadniają ich wybór. Należy dodatkowo zauważyć, że aktualnie Invokana nie została umieszczona na wykazie leków refundowanych w żadnym zarejestrowanym wskazaniu. Trwają również oceny innych produktów leczniczych z grupy flozyn.

²¹ 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

²² Wnioskowana interwencja została zatem zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Szczegółowe wyjaśnienie przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	dodatkowo podjęta zostanie próba wykonania porównania pośredniego względem terapii wielolekowych <u>całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.</u>		
Typ badań	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). Komentarz: próba wykonania porównania pośredniego zostanie podjęta jedynie względem terapii wielolekowych całkowicie refundowanych w Polsce w rozpatrywanej populacji docelowej.	n/d	Brak
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d	Brak
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <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 ratującej; • częstość występowania hipoglikemii; • profil bezpieczeństwa. 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki lub niezgodne z założonymi.	Brak
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). Komentarz: W przypadku odnalezienia publikacji dot. monoterapii i terapii skojarzonej KAN lub terapii skojarzonej z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 uwzględniane będą wyłącznie publikacje, w których wyodrębniono wyniki i przedstawiono wnioski dot. terapii skojarzonej KAN.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, analizy zbiorcze (ang. pooled analysis)	Brak
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)		
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)		
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²³) – w przypadku nieodnalezienia badań eksperymentalnych lub obserwacyjnych z grupą kontrolną spełniających kryteria włączenia do analizy.		
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej.		
	Publikacje pełnotekstowe	Niezgodne z założonymi	brak
	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.	Niezgodne z założonymi	brak
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	brak

²³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Library. Ponadto, wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14-27 września 2023 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch z sześciu niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją badające skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w terapii trójlekowej:

- CANTATA-D2 (publikacja Schernthaner 2013 wraz z suplementem i erratą oraz Bailey 2014²⁴) badanie porównujące **KAN** (w dawce 300 mg) + MET + SU vs SITA + MET + SU; u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, z wyjściowym stężeniem HbA1c 7,0%-10,5%;
- CANTATA-MSU (Wilding 2013) badanie porównujące **KAN** (w dawce 100 lub 300 mg) + MET + SU vs PLC + MET + SU, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach metforminy i pochodnych sulfonilomocznika;
- Rodbard 2016: KAN+MET+SITA vs MET+SITA+PLC, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 7,5\%$ do $\leq 10,5\%$) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach metforminy i sitagliptyny.

Jako źródło dodatkowych wyników do badań CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU włączono publikację EMA 2013 oraz Traina 2014, które były źródłem danych na temat oceny jakości życia w badaniu CANTATA-D2, a także jedno obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne badanie SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo KAN stosowanej w skojarzeniu z MET i/lub + GLIK.

W celu umożliwienia prezentacji danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych z HbA1c $>7\%$ oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym w ramach analizy dodatkowej włączono wyniki z 2 analiz post-hoc²⁵ na temat skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny stosowanej w ramach monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET+SU lub z pioglitazonem:

- publikację Davies 2017a – uwzględniającą obecność choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecność nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej;
- publikację Wilding 2015 – uwzględniającą poziom HbA1c w chwili rozpoczęcia badania oraz czasu trwania cukrzycy typu 2.

Ponadto w analizie uwzględniono także wyniki badania obserwacyjnego CVD-REAL (Cavender 2018), 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).

Do analizy wnioskodawcy włączono ogółem 5 opracowań wtórnych: Skeik 2023 przedstawiający dane literaturowe i podsumowanie zaleceń dotyczących roli leków SGLT-2 i GLP-1 stosowanych u chorych na cukrzycę typu 2 z współistniejącymi chorobami układu krążenia, ze specjalnym uwzględnieniem choroby tętnic obwodowych, Singh 2017 dotyczący oceny skuteczności kanagliflozyny i innych inhibitorów SGLT-2 oraz GLP-1 podawanych w najwyższych dozwolonych dawkach w leczeniu DM2, Mearns 2015 dotyczący oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych dodanych do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których

²⁴ Analiza post-hoc do danych z badania CANTATA-D2 dotycząca występowania indywidualnych i złożonych wskaźników jakości związanych z cukrzycą (zaleczanych między innymi przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne i zatwierdzonych przez Krajowe Forum Jakości)

²⁵ W publikacji Davies 2017a i Wilding 2015 przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III, kontrolowanych PLC: Badania NCT01081834 (Stenlöf 2013), NCT01106677 (Lavalle-González 2013), NCT01106625 (Wilding 2013) i NCT01106690 (Forst 2014)

terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna, Parveen 2015 i EUnetHTA 2014 będące oceną kliniczną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN w leczeniu chorych na DM2. Wyniki przeglądów systematycznych przedstawiono w rozdz. 13.6 AKL wnioskodawcy (Tab. 163).

Wnioskodawca w ramach załącznika 13.13 przedstawił także wyniki badań dodatkowych (Bhosle 2022, Baruah 2019 i Blonde 2018) dotyczących porównania wnioskowanej kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 stosowanymi w ramach terapii trójlekowej – dapagliflozyna, empagliflozyna i remogliflozyna.

Komentarz analityków

W analizie weryfikacyjnej z 2021 r. dotyczącej leku Invokana we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny (znak sprawy OT.4230.1.2021) z pośród powyższych badań pierwotnych uwzględniono wyniki badań CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU, które obejmowały terapie trójlekowe z wykorzystaniem wnioskowanej aktualnie kanagliflozyny oraz dodatkowo badanie CANTATA-SU oraz publikację Bataineh 2019, które dotyczyły terapii dwulekowych i nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego KAN + MET + SU względem InsGLAR + MET + SU również wykorzystano wyniki z randomizowanego badania Russel-Jones 2009. Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa KAN stosowanej w skojarzeniu z MET i/lub + GLIK przeprowadzono także na podstawie wyników z badania SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018).

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych z HbA1c <8% w obu analizach uwzględniono analizy post-hoc Davies 2017a oraz Wilding 2015.

W analizie z 2021 r. uwzględniono dodatkowo wyniki badania CVD-REAL, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Należy jednak zaznaczyć, że było to badanie, 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. Pacjenci bez ryzyka sercowo-naczyniowego nie są przedmiotem aktualnego wniosku.

W poprzedniej analizie w ramach uzupełnienia oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badań CANVAS oraz CANVAS-R, które jednak dotyczyły stosowania kanagliflozyny w monoterapii co nie spełnia kryteriów włączenia uwzględnionych w niniejszej analizie.

Ponadto w ramach poprzedniej analizy odnaleziono 9 opracowań wtórnych. Dwa z nich, dotyczące terapii trójlekowych z zastosowaniem kanagliflozyny zostały również uwzględnione w niniejszym opracowaniu (Mearns 2015 oraz EUnetHTA 2014).

W niniejszej analizie odstępiono od przedstawiania wyników pochodzących z publikacji Rodbard 2016, z uwagi na fakt, że jest ona źródłem danych dotyczących porównania wnioskowanej kanagliflozyny z placebo, podczas gdy placebo nie należy do komparatorów dla wnioskowanej technologii. Wyniki badania CANTATA-MSU zostaną przedstawione w analizie, ponieważ są źródłem danych wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego KAN + MET + SU względem InsGLAR + MET + SU (Russel-Jones 2009), dzięki czemu możliwa była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa LIR, InsGLAR i PLC, stosowanych w skojarzeniu z MET i pochodną sulfonylomocznika tj. glimepirydem.

Z uwagi na fakt, że w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla terapii trójlekowej stosowanej w populacji docelowej, wnioskodawca do analizy włączył badania obejmujące szerszą populację niż wskazana we wniosku. Analizy post-hoc Davies 2017a, Wilding 2015 oraz CVD-REAL (Cavender 2018) stanowią źródło danych na temat skuteczności i/lub bezpieczeństwa kanagliflozyny (lub inhibitorów SGLT-2) u chorych z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie lub bez tej choroby, chorych z 0-1 czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i chorych z ≥ 2 czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej czy w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od początkowej wartości HbA1c (<8,0%, 8,0%–<9,0% i $\geq 9,0\%$).

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki programu badawczego CANVAS (Neal 2017), stanowiące uzupełniające źródło danych dot. bezpieczeństwa stosowania terapii KAN. W programie uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Celem była ocena wpływu terapii KAN na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i chorób nerek oraz ogólna ocena profilu bezpieczeństwa KAN w porównaniu do PLC. Ponadto do analizy włączono analizę post hoc do programu CANVAS (Young 2021), w której wyodrębniono wyniki w podgrupach w zależności od intensywności terapii oraz początkowego stężenia HbA1c.

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 3.6 oraz 13.8 AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 13.6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe															
<p>CANTATA-D2 (Scherthaner 2013, Bailey 2014, Traina 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem</p> <p>Zaślepienie: pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; od 3. Do 52 tyg. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 140 ośrodków w 17 krajach, <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap run-in: 2 tyg.; • etap główny: 52 tyg.; • dodatkowy okres obserwacji: 4 tyg. <p><u>Hipoteza badawcza:</u> <i>non-inferiority</i> KAN (300 mg)+MET+SU względem SITA+MET+SU (dla pierwszorzędownego punktu końcowego tj. zmiana stężenia HbA1c w 52 tyg. względem wartości początkowej)</p> <p>W przypadku potwierdzenia hipotezy <i>non-inferiority</i> testowano hipotezę <i>superiority</i>.</p> <p><u>Interwencja badana:</u> KAN (300 mg) raz dziennie + MET+SU</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> SITA (100 mg) raz dziennie + MET+SU.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> w badaniu nie dopuszczano stosowania glikemicznej terapii ratunkowej.</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. r.ż.; • chorzy na cukrzycę typu 2; • stężenie HbA1C między 7,0% a 10,5%; • chorzy poddani stałej terapii metforminą i pochodną sulfonylomocznika w maksymalnej lub prawie maksymalnej dawce. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powtarzające się wyniki FPG i/lub SMBG $\geq 16,7$ mmol/l (300 mg/dl) w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację; • stwierdzona w wywiadzie cukrzyca typu 1, choroba sercowo-naczyniowa lub niekontrolowane nadciśnienie; • chorzy leczeni agonistami PPAR-γ, poddani insulinoterapii lub terapii innym inhibitorem SGLT-2, lub jakimkolwiek innym lekiem przeciwhiperglykemicznym (z wyjątkiem MET i SU) w czasie 12 tygodni poprzedzających okres badań przesiewowych; • eGFR < 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) lub ≥ 115 μmol/l (kobiety). <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KAN (300 mg)+MET+SU: N=377 • SITA+MET+SU: N=378 <p><u>Początkowe stężenie HbA1c</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HbA1c (%)</th> <th>PLC N (%)</th> <th>KAN 100 N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>9% (słaba kontrola), n (%)</td> <td>62 (16,4)</td> <td>70 (18,5)</td> </tr> <tr> <td><8% (dobra kontrola), n (%)</td> <td>185 (49,1)</td> <td>174 (46,0)</td> </tr> <tr> <td><7%, n (%)</td> <td>28 (7,4)</td> <td>36 (9,5)</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD)</td> <td>8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)</td> <td>8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)</td> </tr> </tbody> </table>	HbA1c (%)	PLC N (%)	KAN 100 N (%)	>9% (słaba kontrola), n (%)	62 (16,4)	70 (18,5)	<8% (dobra kontrola), n (%)	185 (49,1)	174 (46,0)	<7%, n (%)	28 (7,4)	36 (9,5)	Średnia (SD)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)	<p><u>Pierwszorzędowny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c; <p><u>Drugorzędowny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; • zmiana stężenia PPG względem wartości początkowych; • masa ciała i BMI; • parametry dotyczące ciśnienia krwi i pulsu; • parametry dotyczące stężenia lipidów; • złożone wskaźniki jakości związane z cukrzycą; • epizody hipoglikemii; • jakość życia zależna od masy ciała; • satysfakcja związana ze stanem zdrowia; • profil bezpieczeństwa.
HbA1c (%)	PLC N (%)	KAN 100 N (%)																
>9% (słaba kontrola), n (%)	62 (16,4)	70 (18,5)																
<8% (dobra kontrola), n (%)	185 (49,1)	174 (46,0)																
<7%, n (%)	28 (7,4)	36 (9,5)																
Średnia (SD)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)	8,1 (0,9) (65 (9,8) mmol/mol)																
<p>CANTATA-MSU (Wilding 2013)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development, LLC.</p>	<p>Wieloośrodkowe randomizowane trzyramienne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem.</p> <p>Zaślepienie: pojedynczo zaślepienie – pierwsze 2 tyg. badania; od 3. do 52. tygodnia badanie podwójnie zaślepienie.</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 sulfonylomocznika <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowny:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 26 tyg.</p> <p><u>Główny drugorzędowny:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 52 tyg.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p>															

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																				
	<p><u>Liczba ośrodków:</u> 85 ośrodków w 11 krajach, <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap run-in: 2 tyg.; • etap główny: 26 tyg.; • etap przedłużony: 26 tyg. <p><u>Hipoteza badawcza:</u> superiority Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • KAN (100 mg) + MET + SU; • KAN (300 mg) + MET + SU; • PLC + MET + SU. <p><u>Leczenie wspomagające:</u> w 26-tyg. głównym okresie badania, wprowadzano ratunkową terapię insuliną, jeśli FPG wynosiło >15,0mmol/l po 1. dniu do 6. 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"> • 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 ≥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); • przyjmowanie jakiegokolwiek leku przeciwhipergl kemicznego 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="614 896 1129 1193"> <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% < 9.0%</td> <td>48 (32%)</td> <td>51 (33%)</td> <td>49 (32%)</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% < 9.0%	48 (32%)	51 (33%)	49 (32%)	≥ 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"> • 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); • 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% < 9.0%	48 (32%)	51 (33%)	49 (32%)																				
≥ 9.0%	28 (19%)	31 (20%)	29 (19%)																				
Średnia (SD)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)	8,1 (0,9)																				
<p>SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research and Development</p>	<p>Wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne.</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 3 ośrodki w Hiszpanii</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 26 tyg.</p> <p><u>Hipoteza badawcza:</u> n/d</p> <p><u>Interwencja:</u> KAN</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia kanagliflozyną wszyscy chorzy otrzymywali przez co najmniej 3 miesiące leczenie sitagliptyną w dawce 100 mg/dobę, w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą w dawce 1700 mg/dobę i/lub gliklazydem w dawce 60 mg/dobę.</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> b/d</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2 niekontrolowana z sitagliptyną w połączeniu z metforminą i/lub gliklazydem; • umiarkowana (HbA1c 7,5–8,4%) lub słaba (HbA1c 8,5–9,5%) kontrola glikemii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (KAN+MET i/lub +GLIK): N=50 <p><u>Stężenie HbA1c:</u></p>	<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenie HbA1c; • zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych; • masa ciała, BMI i obwód w pasie; • zmiana parametrów dotyczących ciśnienia krwi i pulsu względem wartości początkowych; • zmiana parametrów dotyczących stężenia lipidów względem wartości początkowych; • zmiana parametrów dotyczących funkcjonowania nerek; • zmiana parametru pozwalającego oszacować ryzyko naczyniowe; • zmiana indeksu stłuszczenia wątroby. • profil bezpieczeństwa 																				

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Russel-Jones 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk A/S	Wieloośrodkowe, randomizowane otwarte [^] , trzymiennicze III fazy z zaślepieniem <u>Zaślepienie:</u> podwójne zaślepienie dla LIR i PLC; dla InsGLAR brak zaślepienia, metformina i glimepyrd również były podawane bez zaślepienia. <u>Liczba ośrodków:</u> 107 ośrodków w 17 krajach, <u>Okres obserwacji:</u> maksymalnie 36 tygodni; <u>Hipoteza badawcza:</u> superiority dla InsGLAR vs PLC <u>Interwencja:</u> LIR + MET + SU; InsGLAR + MET + SU; PLC + MET + SU. <u>Leczenie wspomagające:</u> dodatkowo, chorzy przyjmowali stałe dawki glimepyrydu w dawce 4 mg dziennie oraz metforminy w dawce 2 g dziennie. Możliwa była redukcja dawki glimepyrydu do 2 mg dziennie, jeśli wymagały tego występujące zdarzenia niepożądane lub hipoglikemia. Skala Jadad: 3/5	<u>Kryteria włączenia:</u> <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 glimepyrde (4 mg) i metforminą (2 g) przez co najmniej 3 tyg. oraz FPG 7,5-12,8 mmol/l po 6 tyg. okresu wprowadzającego. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <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 ($\geq 180/100$ mmHg); choroba nowotworowa; kobiety w ciąży; nawracająca hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; seropozytywność pod względem antygenu WZW (wirusowe zapalenie wątroby) typu B lub WZW typu C; stosowanie jakichkolwiek leków mogących wpływać na stężenie glukozy, z wyjątkiem OGLAS. <u>Liczba pacjentów:</u> LIR + MET + SU: N=230 InsGLAR + MET + SU: N=232 PLC + MET + SU: N=114 <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) Brak danych w podziale na grupy HbA1c	<u>Pierwszorzędowy:</u> zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w 26 tyg. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <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).

Charakterystykę badań dodatkowych (Bhosle 2022, Baruah 2019 i Blonde 2018) porównujących kanagliflozynę z innymi inhibitorami SGLT-2 przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziale 13.13.1.

Tabela 15 Wyjściowe dane demograficzne w wybranych badaniach włączonych do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek SD	Płeć: M n (%)	Stężenie HbA1c		Potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)				Uszkodzenie innych narządów, n (%)			Wcześniejsza terapia TAK/ NIE/ bd
				średnia SD [%]	zakres HbA1c n (%)		dyslipidemia	nadciśnienie tętnicze	palenie tytoniu	otyłość	białkomocz	przerost lewej komory	retinopatia	
CANTATA-D2 (Schernthaler 2013, Bailey 2014, Traina 2014)	KAN ²⁶ +MET+SU (377)	56,6 (9,6)	207 (54,9)	8,1 (0,9)	HbA1c ≥ 7.0% to ≤ 10.5%)	0 (0)	bd	0 (0)	bd	31,5 (6,9)	bd	bd	bd	TAK
	SITA+MET+SU (378)	56,7 (9,3)	215 (56,9)	8,1 (0,9)	HbA1c ≥ 7.0% to ≤ 10.5%)	0 (0)	bd	0 (0)	bd	31,7 (6,9)	bd	bd	bd	TAK
CANTATA-MSU (Wilding 2013)	KAN ²⁷ +MET+SU (157)	57,4 (10,5)	76 (48,4)	8,1 (0,9)	HbA1c ≥ 7.0% to ≤ 10.5%)	bd	bd	0 (0)	bd	33,3 (6,3)	bd	bd	bd	TAK
	KAN ²⁸ +MET+SU (156)	56,1 (8,9)	69 (44,2)	8,1 (0,9)	HbA1c ≥ 7.0% to ≤ 10.5%)	bd	bd	0 (0)	bd	33,2 (6,3)	bd	bd	bd	TAK
	PLC+MET+SU (156)	56,8 (8,3)	76 (48,7)	8,1 (0,9)	HbA1c ≥ 7.0% to ≤ 10.5%)	bd	bd	0 (0)	bd	32,7 (6,8)	bd	bd	bd	TAK
SITA-CANA (Garcia de Lucas 2018)	KAN+MET i/lub +GLIK (50)	64,7 (9,2)	25 (50,0)	8,0 (0,6) ²⁹	HbA1c 7.5%–9.5%	bd	39 (78%)	32 (64%)	34% ³⁰	31,83 (3,9) ³¹	bd	bd	7 (14%) ³²	TAK
Russel-Jones 2009	LIR+MET+SU (230)	57,6 (9,5)	57 (24,8)	8,3 (0,9)	monoterapia HbA1c 7,5–10%	0 (0)	bd	0 (0)	bd	30,4 (5,3)	bd	bd	0 (0)	TAK
	PLC+MET+SU (114)	57,5 (9,6)	49 (43,0)	8,3 (0,9)	terapia skojarzona HbA1c 7,0–10%	0 (0)	bd	0 (0)	bd	31,3 (5,0)	bd	bd	0 (0)	TAK
	InsGLAR+MET+SU (232)	57,5 (10,5)	60 (25,9)	8,2 (0,9)		0 (0)	bd	0 (0)	bd	30,3 (5,3)	bd	bd	0 (0)	TAK

²⁶ w badaniu CANTATA-D2 kanagliflozynę oceniano jedynie w dawce 300 mg. Nie przedstawiono danych dla KAN w dawce 100 mg (wyjaśnienie wnioskodawcy rozdział 4.1.3.2 niniejszej AWA)

²⁷ w dawce 100 mg

²⁸ w dawce 300 mg

²⁹ 7,1 (0,6) po 26 tygodniu

³⁰ Autorzy określili grupę 34% pacjentów jako osoby wcześniej palące.

³¹ 30,5 (4,7) po 26 tygodniu

³² Powikłania cukrzycy mikronaczyniowej, w tym: retinopatia, nefropatia, neuropatia.

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek SD	Płeć: M n (%)	Stężenie HbA1c		Potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, n (%)				Uszkodzenie innych narządów, n (%)			Wcześniejsza terapia
				średnia SD [%]	zakres HbA1c n (%)		dyslipidemia	nadciśnienie tętnicze	palenie tytoniu	otyłość	białkomocz	przerost lewej komory	retinopatia	TAK/NIE/ bd
CANVAS (Neal 2015)	KAN (300 mg) (690)	63,0 (37; 85)	449 (65,1)	8,3 (0,9)	≥7.0% ≤10.5%	100% ³³	bd	bd ³⁴	99 (14,3)	33,3 (6,2)	54 (7,8)	bd	213 (30,9)	TAK ³⁵
	KAN (100mg) (692)	62,0 (32; 83)	464 (67,1)	8,3 (0,9)	≥7.0% ≤10.5%		bd	bd ³⁶	96 (13,9)	33,0 (6,5)	46 (6,6)	bd	189 (27,3)	
	PLC (690)	63,0 (38; 82)	455 (65,9)	8,3 (0,9)	≥7.0% ≤10.5%		bd	bd ³⁷	114 (16,5)	33,1 (6,5)	69 (10,0)	bd	193 (28,0)	TAK
CANVAS (Neal 2017)	KAN (5 795)	63,2 (8,3)	3 759 (64,9)	8,2 (0,9)	≥7.0% ≤10.5%	3 756 (64,8)	bd	5 188 (89,5)	1 020 (17,6)	31,9 (5,9)	406/5740 (7,1)	bd	1 203 (20,8)	bd ³⁸
	PLC (4 347)	63,4 (8,2)	2 750 (63,3)	8,2 (0,9)	≥7.0% ≤10.5%	2 900 (66,7)		3 937 (90,6)	786 (18,1)	32,0 (6,0)	354/4293 (8,2)		926 (21,3)	
CVD-REAL (Kosiborod 2017) ³⁹	Inhibitory SGLT-2 (154 528)	56,9 (10,0)	86 108 (55,7)	bd	bd	20 044 (13,0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	GLD (154 528)	57,0 (10,6)	85 756 (55,5)	bd	bd	20 302 (13,1)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd

³³ Autorzy publikacji wskazali, że wszyscy pacjenci charakteryzowali się podwyższonym ryzykiem chorób układu krążenia.

³⁴ Średnie wartości ciśnienia w tej grupie: 137.1 (16.7)/ 76.3 (9.8)

³⁵ Kanagliflozyna u pacjentów uczestniczących w badaniu była dodawana do stosowanych już terapii.

³⁶ Średnie wartości ciśnienia w tej grupie: 136.9 (16.7)/ 76.2 (9.9)

³⁷ Średnie wartości ciśnienia w tej grupie: 137.8 (16.2)/ 77.2 (10.3)

³⁸ Dane na temat wcześniejszego leczenia w programie CANVAS oparto o wyniki badania Young 2021. W publikacji wskazano, że spośród uczestników badania: 1 693 pacjentów stosowało 0-1 wcześniejszych terapii, 2 528 badanych 2 wcześniejsze terapie, a 826 pacjentów miało więcej niż 3 terapie w wywiadzie. 5 095 pacjentów stosowało insulinę. Byli to pacjenci palący, z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie oraz zdiagnozowaną chorobą sercowo naczyniową. Wskaźnik masy ciała u tych pacjentów mieścił się w przedziale od 30,9 (5,5) do 32,8 (6,0), średnia wartość hemoglobiny glikowanej wynosiła 8,0 (0,9) do 8,4 (0,9).

³⁹ Wyniki badania zostały przedstawione także w publikacji Cavender 2018, pacjentów porównywano w dwóch grupach: z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie i brakiem choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie.

W badaniu CANVAS (Neal 2015), celem było określenie wpływu kanagliflozyny (stosowanej w skojarzeniu z insuliną w dawce ≥ 20 j.m./dobę) na wyniki dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji dla 18-tygodniowego okresu obserwacji u chorych z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii. Pacjenci uczestniczący w badaniu charakteryzowali się podwyższonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz HbA1c na poziomie (SD) 8,3 (0,9)%.

W publikacji Davies 2017a i Wilding 2015 przedstawiono łączną analizę danych z 4 randomizowanych badań klinicznych fazy III (Stenlöf 2013, Lavallo-González 2013, Wilding 2013 i Forst 2014), kontrolowanych PLC. W publikacji Davies 2017a przedstawiono analizę post-hoc dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od obecności choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, obecności nadciśnienia oraz liczby czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. W publikacji Wilding 2015 przedstawiono natomiast analizę post-hoc dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa KAN u chorych na DM2 w zależności od stężenia HbA1c (ogółem, $< 8,0\%$, $8,0$ - $< 9,0\%$ i $\geq 9,0\%$) w chwili rozpoczęcia badania oraz od czasu trwania cukrzycy typu 2.

Do badania CVD-REAL (Kosiborod 2017, Cavender 2018) włączono chorych z cukrzycą typu 2, u których rozpoczęto leczenie inhibitorem SGLT-2 lub GLD.

W badaniach Bhosle 2022, Baruah 2019 oraz Blonde 2018 porównano wnioskowaną kanagliflozynę z innymi inhibitorami SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej. W badaniu Baruah 2019 udział wzięli dorośli chorzy na cukrzycę typu 2, stosujący inhibitor SGLT-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Populację w badaniu Bhosle 2022 stanowili dorośli chorzy na cukrzycę typu 2 (w wieku ≥ 30 r.ż.), z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $> 8,5\%$) i BMI > 25 kg/m², stosujący inhibitor SGLT-2 (KAN/EMP/DAP/REM) w ramach terapii trójlekowej. W badaniu Blonde 2018 przedstawiono wyniki dla dorosłych chorych ubezpieczonych, którym wystawiono receptę na leki przeciwcukrzycowe w związku z cukrzycą typu 2.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań pierwotnych w 5-stopniowej skali Jadada oraz ocenił ryzyko błędu systematycznego według zaleceń Cochrane Collaboration. Trzem badaniom (CANTATA-MSU, CANTATA-D2, CANVAS) przyznano maksymalną liczbę punktów – 5 w skali Jadada. Badaniu Russel-Jones 2009 przyznano 3 punkty na 5. Badania (Stenlöf 2013, Lavallo-González 2013, Wilding 2013 i Forst 2014), które włączono do analizy Davies 2017a oraz Wilding 2015 oceniono na 3/5 z uwagi brak danych na temat utraty chorych. Ocena badań w skali Jadada 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 3.7 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę (AKL Wnioskodawcy, rozdz. 3.7)

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

W badaniach CANTATA-D2, CANTATA-MSU oraz w programie CANVAS w zakresie wszystkich ocenianych elementów (metoda randomizacji, utajenie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane nt. efektów, selektywne raportowanie, inne źródła błędów) ryzyko błędu określono jako niskie.

W badaniu Russel-Jones 2009 nie zastosowano zaślepienia w stosunku do InsGLAR oraz metforminy i glimepirydu, w związku z czym obniżono ocenę ryzyka związanego ze znajomością interwencji i określeniem punktów końcowych. Ryzyko w zakresie zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów określono jako wysokie.

Ryzyko błędu w publikacjach Davies 2017a oraz Wilding 2015 w zakresie utajenia kodu randomizacji i niekompletnych danych nt. efektów zostały ocenione jako niemożliwe do określenia z uwagi na brak szczegółowych informacji, natomiast ryzyko związane ze znajomością interwencji, z raportowaniem i z oceną punktów końcowych uznano za niskie.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS (skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych), a badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2. Włączone przeglądy systematyczne charakteryzowały się bardzo niską jakością. Szczegółową oceną przedstawiono w Aneksie 13.7 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Część wyników badania CANTATA-D2 oraz CANTATA-MSU nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z dokumentu EMA 2013.
2. 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.
3. W badaniu CANTATA-MSU istniała możliwość zastosowania insuliny w ramach terapii ratunkowej. W badaniu nie wskazano jaki odsetek chorych stosował insulinoterapię w takim przypadku.
4. W badaniu Neal 2015 wyniki dla 52 tyg. dotyczyły populacji chorych przyjmujących insulinę, niezależnie od konieczności zastosowania terapii ratunkowej.
5. 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 raz na dobę. W badaniu CANTATA-D2 kanagliflozynę oceniano jedynie w dawce 300 mg. Nie przedstawiono danych dla KAN w dawce 100 mg.
6. Część wyników przedstawiono w niniejszym raporcie na podstawie danych odczytanych z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi ryzyko niepewności.
7. W badaniu Russell-Jones 2009 jedynie PLC podawano w sposób zaślepiony. InsGLAR metforminę i glimepiryd stosowano bez zaślepienia, co wpływa na zwiększenie ryzyka błędu systematycznego 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.
8. Według autorów badania Russell-Jones 2009, chorzy uczestniczący w badaniu nie stosowali uprzednio terapii insuliną.
9. 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.
10. Badanie CANVAS nie zostało zaprojektowane w celu testowania hipotez w podgrupach chorych oraz wykonywania wielokrotnych porównań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioskodawca dodatkowo przedstawił wyniki badań dodatkowych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (Bhosle 2022, Baruah 2019 i Blonde 2018), których celem było porównanie wnioskowanej kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 stosowanymi w ramach terapii trójlekowej – dapagliflozyna, empagliflozyna i remogliflozyna. We wszystkich włączonych badaniach >90% chorych stosowało inhibitory SGLT-2 w ramach terapii trójlekowej w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi. W badaniach nie podano natomiast dokładnych schematów stosowanych leków.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

1. *Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ponieważ w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego w medycznych bazach danych nie zidentyfikowano badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia do analizy w którym uczestniczyliby chorzy z takiej populacji i w którym porównywano by badaną interwencję względem wskazanych komparatorów, zdecydowano o włączeniu do analizy badań dla szerszej populacji chorych, stanowiących najlepsze dostępne źródło danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN. 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. 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. 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) oraz dane z programu badawczego CANVAS, do którego włączono chorych z podwyższonym ryzykiem chorobowy sercowo-naczyniowej. Ponadto przedstawiono także dane z publikacji Young 2021, stanowiącej analizę posthoc do programu badawczego CANVAS. Zamieszczono w niej analizę dotyczącą wpływu KAN na zdarzenia sercowo-naczyniowe w zależności od wyjściowej intensywności leczenia p/cukrzycowego, czasu trwania cukrzycy i początkowego stężenia hemoglobiny glikowanej. Należy podkreślić, iż w publikacji Young 2021 wyodrębniono m.in. dane dla podgrupy chorych z HbA1c 7,0-7,5%, stanowiącej rzeczywistą populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy (u chorych z HbA1c \geq 7,5% kanagliflozyna jest już refundowana ze środków publicznych w Polsce).*
2. *Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów. Niemniej 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 Russell-Jones 2009 poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję. Co więcej, dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki z publikacji Neal 2015 dla terapii dwulekowej obejmującej skojarzenie KAN z insuliną.*
3. *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.*
4. *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.

5. W raporcie uwzględniono wyniki analiz post-hoc. Należy zaznaczyć, że uwzględniono publikacje, w których przedstawiono dodatkowe wyniki dla podgrup chorych kluczowych pod kątem rozpatrywanej populacji docelowej.
6. W części analizowanych badań nie wskazano szczegółowych danych na temat stosowanych przez chorych schematów leczenia (rodzaj leków p/cukrzycowych, monoterapia, terapia dwu- lub trójlekowa).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności uwzględnione w AWA Invokana OT.4230.1.2021

KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki badania CANTATA-D2.

Tabela 17. Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w badaniu CANTATA-D-2

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 (Scherthaner 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 (Scherthaner 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, porównującym skuteczność kanagliflozyny stosowanej w dawce 300 mg w terapii trójlekowej w skojarzeniu z metforminą oraz pochodnymi sulfonilomocznika, wykazano istotnie statystycznie 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 ≥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 glikemii (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%) glikemii występowała istotnie statystycznie 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.

KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU (porównanie pośrednie)

W ramach oceny skuteczności KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU w AKL wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań CANTATA-MSU i Russel-Jones 2009. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego.

Tabela 18. 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 istotną statystycznie 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%. 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.

Davies 2017a oraz Wilding 2015 – analiza post-hoc

W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych z HbA1c <8% 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 badania 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, a 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. Istotnie statystycznie różnice na korzyść KAN 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.

Dobra kontrola glikemii występowała częściej w grupach stosujących KAN 100 mg lub KAN 300 mg w porównaniu do PLC w każdej z analizowanych podgrup.

OPRACOWANIA WTÓRNE

Tsapas 2020⁴⁰

Przegląd systematyczny i metaanaliza, której celem było porównanie leków obniżających poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2 włączony do analizy przez analityków Agencji. Porównanie przeprowadzono dla monoterapii oraz terapii skojarzonej z MET względem placebo. Do analizy włączono 453 badania.

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

⁴⁰ Przegląd systematyczny Tsapas 2020 został wykluczony z aktualnej AKL wnioskodawcy ze względu na niewłaściwą interwencję: „W badaniach włączonych do przeglądu chorzy mogli stosowali KAN w skojarzeniu z MET lub z MET i innymi lekami p/cukrzycowymi, ale nie wyodrębniono danych dla terapii 3-lekowej” (rozd. 13.9.1 AKL), jednak zdecydowano się go przedstawić w AWA ze względu na fakt, że obejmuje dużą liczbę badań i był uwzględniony w analizach wnioskodawcy w 2021 r. Ponadto odnosi się do punktów końcowych istotnych dla ocenianego wskazania.

z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było istotnie statystycznie niższe w grupie stosującej inhibitory SGLT-2 (OR=0,72; CI: 0,65; 0,08) oraz dla następujących inhibitorów SGLT-2: 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* (0.50–0.85)
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 (Tsapas 2020).

Dodatkowe wyniki analizy skuteczności**OPRACOWANIA WTÓRNE****Tabela 19. Wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych (wg Tab. 163 AKL wnioskodawcy)**

Opracowanie	Wyniki i wnioski
EUnethTA 2014	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu chorych na DM2.</p> <p>Włączone badania Do analizy włączono łącznie 13 badań RCT.</p> <p>Wyniki i wnioski W terapii trójlekowej KAN w dawce 300 mg (w skojarzeniu z MET i SU) wykazała istotną statystycznie przewagę w redukcji poziomu HbA1c w porównaniu z SITA w dawce 100 mg (średnia zmiana: odpowiednio -1% vs -0,7%). KAN w terapii trójlekowej w dawce 300 mg wykazała też statystycznie istotną przewagę w redukcji FPG w porównaniu z SITA w dawce 100 mg. W szczególności większa zdolność kanagliflozyny do zmniejszenia masy ciała i ciśnienia krwi niż dla komparatorów może być ogólnie korzystna w typowej populacji chorych z DM2, ale korzyści na poziomie indywidualnym mogą zależeć od cech chorych. (...) 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.</p> <p>Nie ma wystarczających dowodów, aby ustalić, czy kanagliflozyna ma jakikolwiek istotny wpływ na długoterminowe wyniki i śmiertelność w porównaniu z glimepirydem lub sitagliptyną. Korzyści netto wynikające z leczenia kanagliflozyną w porównaniu z komparatorami pozostają niejasne i wymagają badań, w których oceniane są wyniki długoterminowe.</p> <p>Kanagliflozyna była ogólnie dobrze tolerowana w krótkim okresie obserwacji; ogólne częstości występowania zdarzeń niepożądanych były podobne do tych u chorych otrzymujących placebo. W przypadku kanagliflozyny obserwowano wyższy odsetek zakażeń grzybiczych narządów płciowych, zapalenia układu moczowego, częstomocz / poliurii i działań niepożądanych związanych z diurezą osmotyczną względem schematu bez KAN i w porównaniu z aktywnym lekiem porównawczym. Ciężkie zapalenie układu moczowego występowało rzadko. Udokumentowana hipoglikemia była rzadka i występowała znacznie rzadziej podczas stosowania kanagliflozyny w porównaniu z glimepirydem. Do oceny potrzebne są długoterminowe dane dotyczące działań niepożądanych kanagliflozyny, zarówno w przypadku rzadkich zdarzeń niepożądanych, jak i długoterminowego wpływu znacznej glukozurii na drogi moczowe. Zwiększoną częstość występowania zakażeń narządów płciowych (szczególnie u kobiet) i infekcje dróg moczowych należy rozważyć przy leczeniu długoterminowym. Te zdarzenia niepożądane mogą wpływać na przestrzeganie przez chorych zaleceń i jakość życia.</p>
Mearns 2015	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych dodanych do terapii MET i SU u chorych na DM2, u których terapia skojarzona MET i SU jest nieskuteczna.</p> <p>Włączone badania Do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym 2 RCT oceniające terapię KAN w skojarzeniu z MET i SU (CANTATA-MSU i CANTATA-D2).</p> <p>Wyniki i wnioski W porównaniu z innymi inhibitorami SGLT-2, KAN w terapii trójlekowej jako jedyna istotnie statystycznie obniżała poziom HbA1c. (...) Inhibitory SGLT-2, w tym KAN oraz rozyglitazon i liraglutyd zmniejszyły skurczowe ciśnienie krwi w porównaniu do PLC, pioglitazonu, insuliny glargine i SITA (2,41-8,88 mm Hg). KAN, TZD, insulina glargine, SITA oraz liraglutyd zwiększały ryzyko hipoglikemii w porównaniu z PLC / kontrolą (RR, ryzyko względne: 1,92-7,47). KAN nie zwiększała ryzyka zakażenia dróg moczowych, jednakże zwiększała ryzyko zakażenia narządów płciowych 3,9-krotnie w porównaniu z PLC / kontrolą.</p>
Parveen 2015	<p>Cel przeglądu: Ocena klinicznej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KAN w leczeniu chorych na DM2.</p> <p>Włączone badania Do analizy włączono łącznie 13 badań RCT.</p> <p>Wyniki i wnioski KAN wraz z MET i SU spowodowała znaczną poprawę kontroli glikemii, o czym świadczą istotne statystycznie redukcje stężenia HbA1c i FPG. Zmniejszenie stężenia HbA1c w stosunku do wartości początkowej wyniosło -0,85% (-0,904; -0,524) (p<0,001) dla KAN 100 mg i -1,06% (-1,114; -0,732) (p<0,001) dla KAN 300 mg, a obniżenie FPG w stosunku do wartości początkowej wyniosło -1,1 mmol/l (-2,1; -1,1) i -1,7 mmol/l (-2,4; -1,4) (p<0,001) odpowiednio dla KAN 100 mg i KAN 300 mg. Obniżenie stężenia HbA1c i FPG utrzymywało się przez 52 tygodnie. Kontrola glikemii była lepsza w przypadku KAN niż SITA 100 mg/dobę u chorych, u których oprócz SU stosowano MET. FPG zmniejszyło się o -0,3 mmol/l (-1,7 mmol/l (-1,9; -0,11) (p<0,001), stężenie HbA1c o -0,66% (-5,5; -2,7) i -1,03% (-0,50; -0,25) (p=0,05) odpowiednio dla SITA i KAN. Leczenie KAN wraz z MET i pioglitazonem skutkowało poprawą kontroli glikemii, o czym świadczy obniżenie stężenia HbA1c i FPG. Redukcja stężenia HbA1c w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,92% (-1,06; -0,79) (p<0,001) dla KAN 100 mg i -1,03% (-1,17; -0,89) (p<0,001) dla KAN 300 mg, a obniżenie FPG w stosunku do wartości początkowej wyniosło -1,5 mmol/l (-1,8; -1,2) (p<0,001) i -1,8 mmol/l (-2,1; -1,4) (p<0,001) odpowiednio dla KAN 100 mg i 300 mg.</p>
Singh 2017	<p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności KAN i innych inhibitorów SGLT-2 oraz GLP-1 podawanych w najwyższych dozwolonych dawkach w leczeniu DM2.</p> <p>Wyniki i wnioski W przypadku KAN w skojarzeniu z MET i SU raportowano większą redukcję stężenia HbA1c w porównaniu z PLC+MET+SU (odpowiednio: -1,06 dla KAN 300 mg, -0,85 dla KAN 100 mg vs -0,13 dla PLC). Zbieżne wyniki obserwowano również w przypadku KAN+MET+pioglitazon w porównaniu z PLC+ MET+pioglitazon: -1,03 dla KAN 300 mg, -0,89 dla KAN 100 mg vs -0,26 dla PLC.</p> <p>Większą redukcję stężenia HbA1c raportowano również w przypadku skojarzenia KAN z MET+SU w porównaniu z empagliflozyną w skojarzeniu z MET+SU (-1,06 dla KAN 300 mg vs -0,77 dla EMPA) oraz z KAN+MET+pioglitazon vs empagliflozyna+MET+pioglitazon (-1,03 dla KAN 300 mg vs -0,7 dla EMPA).</p>

Opracowanie	Wyniki i wnioski
	<i>W przypadku porównania dla KAN względem inhibitorów SGLT-2 i długo działających agonistów GLP-1 w skojarzeniu z MET+SU jak i MET+pioglitazon, KAN 300 mg znajdowała się na trzecim miejscu pod względem obniżenia stężenia HbA1c.</i>
Skeik 2023	<p>Cel przeglądu: Przedstawienie danych literaturowych i podsumowanie zaleceń dotyczących roli leków SGLT-2 i GLP-1 stosowanych u chorych na cukrzycę typu 2 z współistniejącymi chorobami układu krążenia, ze specjalnym uwzględnieniem choroby tętnic obwodowych.</p> <p>Wyniki i wnioski</p> <p><i>Chociaż istniały obawy dotyczące możliwego zwiększonego ryzyka amputacji zgłaszanego w przypadku leczenia KAN w porównaniu z PLC w badaniu CANVAS, nie zostały one potwierdzone na podstawie wyników zbiorczej analizy badań CANVAS i CREDENCE. Co więcej, takiej korelacji nie odnotowano również w badaniach dotyczących innych inhibitorów SGLT-2.</i></p> <p><i>W badaniu CANVAS 2,3% chorych miało amputację w wywiadzie w porównaniu z 5,3% z badania CREDENCE. Rozbieżność w zakresie ryzyka amputacji między badaniami przypisano różnicom między dwiema badanymi populacjami. Kluczowe różnice obejmują wykluczenie z badania CREDENCE chorych, którzy mieli w przeszłości amputacje atraumatyczne, odsetek chorych z chorobami układu krążenia w wywiadzie na początku badania oraz aktualizację protokołu badania CREDENCE w celu zminimalizowania niekorzystnego wpływu KAN na amputację (3% chorych trwale przerwało przyjmowanie badanego leku z przyczyn związanych z ryzykiem amputacji: 20 z powodu postrzeżanego ryzyka i 110 w wyniku zdarzenia niepożądanego w obrębie kończyny dolnej). Analiza badań nie wykazała jednak wzrostu ryzyka amputacji w grupie KAN w porównaniu z PLC przed lub po aktualizacji protokołu badania CREDENCE (HR:1,03; 95% CI: 0,70; 1,54 vs HR: 1,34; 95% CI: 0,69; 2,66).</i></p> <p><i>Wyniki niniejszego przeglądu nie wskazują jednoznacznie na korzyść stosowania jednej klasy leków u chorych z chorobą tętnic obwodowych. Równocześnie chorym z chorobą tętnic obwodowych należy zaoferować GLP-1, jeśli mają współistniejącą przewlekłą chorobę nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) i inną miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową z wysokim ryzykiem amputacji (wcześniejsza amputacja, owrzodzenia niedokrwienne lub neuropatia), natomiast inhibitory SGLT-2, należy zaproponować chorym ze współistniejącą niewydolnością serca i/lub cukrzycową chorobą nerek.</i></p>

Odnalezione w wyniku przeglądu badania wtórne dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperlipidemicznych, w tym KAN stosowanej m.in. w terapii skojarzonej, trójlekowej (skojarzenia KAN z MET oraz SU) u chorych na DM2. Wykazano, że terapia skojarzona KAN z MET oraz SU prowadzi do redukcji stężenia HbA1c w porównaniu z aktywnymi komparatorami, takimi jak inhibitory SGLT-2 czy agoniści GLP-1. Na podstawie wyników i wniosków z przeglądów Singh 2017 i EUnetHTA 2014 wykazano, skuteczniejsze obniżanie skurczowego ciśnienia krwi w porównaniu z komparatorami. Na podstawie dostępnych danych z publikacji Mearns 2015 i EUnetHTA 2014 stwierdzono, że kanagliflozyna może być przyczyną zwiększonego ryzyka zakażeń dróg moczowo-płciowych oraz zwiększonego ryzyka amputacji. Należy jednak zaznaczyć, że w większości obserwowanych badań, zdarzenia niepożądane były łagodne i ustępowały po leczeniu.

Täger 2020 – przegląd wykluczony przez wnioskodawcę z uwagi na niewłaściwą interwencję⁴¹, opisany w rozdziale 13.13.3 AKL wnioskodawcy w ramach uzupełnień z dnia 14.11.2023 r. w odpowiedzi na pismo ws niespełniania wymagań minimalnych przez analizy

Do opracowania włączono 64 badania, w tym 14 dla KAN.

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

KAN, DAP i EMP wykazywały wyższą skuteczność w zapobieganiu zgonom z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z PLC. Wyniki porównań bezpośrednich sugerują, że EMP jest skuteczniejsza zarówno od KAN, jak i DAP.

Zgon z powodu chorób układu krążenia

Wykazano, wyższą skuteczność EMP w porównaniu z PLC, KAN i DAP. KAN również zmniejszała ryzyko zgonu z powodu chorób układu krążenia w porównaniu z PLC.

Pogarszająca się niewydolność serca

Wykazano, że KAN, DAP i EMP były skuteczne w zapobieganiu pogorszenia niewydolności serca w porównaniu z placebo. Nie raportowano znaczących różnic w wynikach pomiędzy poszczególnymi inhibitorami SGLT-2.

Stwierdzono podobne wyniki dotyczące zmniejszenia nasilenia niewydolności serca w przypadku EMP, KAN i DAP. Ze względu na małą liczbę zdarzeń zgłaszanych w badaniach ertugliflozyny, nie można sformułować wiarygodnych wniosków na temat analizowanych punktów końcowych. EMP wiązała się z większą redukcją występowania zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów SGLT-2 mogą odzwierciedlać różną metodykę badań, włączonych do analizy.

⁴¹ W przeglądzie nie wyszczególniono danych dla wnioskowanej interwencji.

BADANIA DODATKOWE – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2

Poniższe cytaty pochodzą z rozdz. 13.13 AKL Wnioskodawcy

Ocena skuteczności – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2

W badaniu Baruah 2019 wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP). Po 48 tygodniach leczenia we wszystkich trzech badanych grupach wykazano istotną statystycznie redukcję stężenia FPG i PPG oraz masy ciała względem wartości początkowych.

Największą redukcję średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych odnotowano w grupie KAN. Różnice względem wartości początkowych były istotne statystycznie dla KAN i DAP, natomiast nieistotne statystycznie dla EMP.

W 48. tygodniu we wszystkich analizowanych grupach raportowano zmniejszenie średniej wartości ciśnienia krwi oraz średniego stężenia LDL w porównaniu z wartościami początkowymi. Zmiana średniego stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych była istotna statystycznie jedynie w przypadku DAP. W grupie KAN różnica w porównaniu z wartościami początkowymi, zarówno dla ciśnienia skurczowego, jaki rozkurczowego nie była znamienna statystycznie. W grupie DAP różnice w porównaniu z wartościami początkowymi dla ciśnienia skurczowego i rozkurczowego były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku grupy EMP istotną statystycznie różnicę w porównaniu z wartościami początkowymi raportowano dla rozkurczowego ciśnienia krwi.

W 48. tygodniu badania nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami terapeutycznymi w przypadku zmiany stężenia HbA1c, FPG, PPG, zmiany masy ciała, BMI, obwodu talii, zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi oraz cholesterolu LDL.

W 48. tygodniu stosowania inhibitorów SGLT-2 odsetek chorych leczonych lekami przeciwnadciśnieniowymi zmniejszył się w grupie KAN oraz wzrósł w grupach DAP i EMP, natomiast we wszystkich badanych grupach zmniejszyła się liczba jednocześnie przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych.

Ponadto, u chorych którzy przerwali leczenie raportowano wyższe średnie stężenie HbA1c, FPG, PPG w porównaniu z wartościami u chorych, którzy stosowali inhibitory SGLT-2 do końca badania.

Tabela 20 Ocena skuteczności – porównanie KAN z innymi inhibitorami SGLT-2 na podstawie publikacji Baruah 2019 (okres obserwacji 48 tyg.)

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%]	KAN	8,8 (1,7)	7,5 (1,7)	29	1,3 (1,64)	p=0,0002
	DAP	8,4 (1,5)	7,6 (1,6)	65	0,9 (b/d)	p<0,0001
	EMP	b/d (b/d)	8,5 (2,5)	11	b/d (b/d)	b/d
Zmiana stężenia HbA1c względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [%]	KAN	b/d (b/d)	10,0 (1,0)	2	b/d (b/d)	b/d
	DAP	b/d (b/d)	8,1 (2,1)	14	b/d (b/d)	b/d
	EMP	b/d (b/d)	8,5 (2,5)	11	b/d (b/d)	b/d
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych [mg/dl]	KAN	210,2 (60,2)	149,3 (47,6)	29	60,9 (n/o)	p=0,00
	DAP	193,7 (62,2)	143,5 (41,5)	65	50,2 (n/o)	p=0,00
	EMP	195,2 (60,2)	148,5 (61,2)	27	46,7 (87,33)	p=0,01
Zmiana stężenia FPG względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [mg/dl]	KAN	b/d (b/d)	200 (26,9)	2	b/d (b/d)	b/d
	DAP	b/d (b/d)	189,6 (99,7)	14	b/d (b/d)	b/d
	EMP	b/d (b/d)	165,1 (55,0)	11	b/d (b/d)	b/d
Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych [mg/dl]	KAN	306,7 (84,7)	206,1 (66,7)	29	100,6 (n/o)	p=0,00
	DAP	289,9 (73,0)	210,1 (77,5)	65	79,8 (n/o)	p=0,00
	EMP	296,4 (67,6)	206,2 (89,9)	27	90,2 (n/o)	p=0,00

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana stężenia PPG po 2 godzinach względem wartości początkowych w populacji chorych, którzy przerwali leczenie SGLT-2 [mg/dl]	KAN	289,9 (73,0)	210,1 (77,5)	65	79,8 (n/o)	p=0,00
	DAP	b/d (b/d)	272,4 (112,8)	14	b/d (b/d)	b/d
	EMP	b/d (b/d)	241,8 (73,5)	11	b/d (b/d)	b/d
Zmiana masy ciała względem wartości początkowych [kg]	KAN	77,36 (10,62)	75,6 (10,2)	29	1,7 (n/o)	p<0,05
	DAP	76,11 (14,3)	74,0 (12,9)	65	2,11 (4,55)	p=0,0004
	EMP	78,2 (15,0)	74,5 (11,93)	27	3,7 (5,60)	p=0,002
Zmiana obwodu talii względem wartości początkowych [cm]	KAN	102,8 (8,7)	100,2 (9,9)	29	2,6 (8,23)	p=0,10
	DAP	102,9 (9,8)	100,7 (11,1)	65	2,2 (8,88)	p=0,05
	EMP	105,7 (12,3)	102,6 (11,2)	27	3,1 (n/o)	p=0,00
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	KAN	130,8 (12,9)	125,6 (16,1)	29	5,2 (16,46)	p=0,10
	DAP	132,3 (16,7)	126,5 (14,7)	65	5,8 (17,36)	p=0,009
	EMP	127,3 (11,0)	128,7 (10,7)	27	1,4 (28,42)	p=0,80
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych [mmHg]	KAN	81,8 (7,8)	80,2 (7,0)	29	1,6 (5,67)	p=0,14
	DAP	81,6 (7,8)	79,1 (7,7)	65	2,5 (9,61)	p=0,04
	EMP	80,5 (6,2)	76,1 (7,3)	27	4,4 (11,12)	p=0,05
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości początkowych [mg/dl]	KAN	104,6 (39,1)	99,0 (37,7)	29	5,6 (19,33)	p=0,13
	DAP	93,9 (34,6)	86,1 (28,9)	65	7,8 (28,33)	p=0,03
	EMP	104,1 (35,1)	85,6 (44,2)	27	18,5 (50,87)	p=0,07

W badaniu Bhosle 2022 wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, EMP, DAP, REM). W 24. tygodniu leczenia we wszystkich czterech badanych grupach wykazano znaczną redukcję stężenia HbA1c, stężenia glukozy we krwi zarówno na czczo, jak i po posiłku oraz zmianę wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi względem wartości początkowych. Różnice między inhibitorami SGLT2 w ww. punktach końcowych nie były znamienne statystycznie.

Tabela 21 Ocena skuteczności KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania Bhosle 2022

Punkt końcowy	OBS	KAN 100 mg		EMP 10 mg		DAP 10 mg		REM 10 mg		IS
		n (%)	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)	N	
Stężenie HbA1c [%]	12 tyg.	10,23 (1,62)	120	10,31 (1,68)	120	10,83 (1,75)	120	10,3 (1,52)	120	p=0,747
	24 tyg.	8,62 (1,57)		8,73 (1,70)		8,76 (1,67)		8,81 (1,74)		p=0,837
Zmiana stężenia HbA1c [%]	24 tyg.	3,08	120	2,87	120	2,74	120	2,79	120	(p<0,001*)
FBG [mg%]	12 tyg.	164,11 (25,14)	120	161,62 (23,77)	120	167,50 (30,32)	120	167,31 (29,90)	120	p=0,291
	24 tyg.	140,32 (24,99)	120	139,77 (24,71)	120	143,82 (36,51)	120	148,31 (29,72)	120	p=0,095
PPG [mg%]	12 tyg.	246,41 (65,92)	120	245,62 (66,18)	120	248,63 (65,72)	120	246,37 (65,90)	120	p=0,987
	24 tyg.	205,94 (70,31)		203,71 (68,65)		205,44 (70,32)		206,8 (70,27)		p=0,988
Zmiana FBG [mg%]	24 tyg.	55,62	120	54,16	120	54,79	120	52,12	120	(p<0,001*)
Zmiana PPG [mg%]	24 tyg.	85,43	120	84,01	120	83,79	120	81,11	120	(p<0,001*)
Masa ciała [kg]	12 tyg.	70,43 (14,52)	120	71,24 (14,54)	120	69,13 (13,82)	120	70,24 (14,48)	120	p=0,724
	24 tyg.	68,22 (13,87)		68,43 (13,78)		67,62 (12,34)		69,23 (13,38)		p=0,828
Zmiana wartości masy ciała [kg]	12 tyg.	4,59	120	4,69	120	4,20	120	3,51	120	
Skurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	12 tyg.	136,90 (7,46)	120	137,44 (6,40)	120	136,63 (5,66)	120	136,0 (6,67)	120	p=0,345
	24 tyg.	134,71 (8,35)		135,21 (6,64)		134,94 (6,38)		134,82 (7,32)		p=0,863
Rozkurczowe ciśnienie krwi [mm Hg]	12 tyg.	88,14 (6,06)	120	86,01 (5,92)	120	86,34 (8,35)	120	86,23 (8,09)	120	p=0,084
	24 tyg.	86,61 (6,14)		85,22 (4,85)		85,11 (8,56)		85,32 (8,96)		p=0,343
Zmiana skurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	24 tyg.	4,10	120	4,11	120	4,17	120	4,12	120	(p<0,001*)
Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi [mm Hg]	24 tyg.	2,70	120	2,41	120	2,42	120	2,32	120	(p<0,001*)

W badaniu Blonde 2018 średnie stężenie HbA1c w 6 mies. badania było niższe w grupie KAN, niż w grupie DAP. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN. Również różnica między grupami w zmianie średniego stężenia HbA1c względem wartości początkowych była znamienna statystycznie na korzyść KAN.

Istotnie statystycznie częściej raportowano stężenie HbA1c <8,0% oraz HbA1c <7,0% w grupie KAN 300 mg w porównaniu z grupą DAP 10 mg. Natomiast stężenie HbA1c >9,0% raportowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach w przypadku populacji ITT oraz istotnie statystycznie rzadziej w grupie KAN w przypadku populacji on-treatment.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 13.3 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa uwzględnione w AWA Invokana OT.4230.1.2021

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 były 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 22. Wyniki porównania KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU – analiza bezpieczeństwa; 52 tyg. (CANTATA-D2)

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 sulfonilomocznika.

KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU (porównanie pośrednie)

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 częstości występowania zakażeń dróg moczowych.

Tabela 23. Wyniki porównania KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU – analiza bezpieczeństwa

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

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.

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 (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 (odnotowano 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).

Dodatkowe wyniki analizy bezpieczeństwa

CVD-REAL

W ramach obserwacyjnego badania CVD-REAL (Cavender 2018) przedstawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia zgonu i niewydolności serca u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 z lub bez choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, stosujących inhibitory SGLT-2 (w tym wnioskowaną kanagliflozynę) lub inne leki obniżające stężenie glukozy (GLD). Stosowanie inhibitorów SGLT-2 w porównaniu do GLD jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu u chorych bez względu na występowanie lub nie, choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Wykazano, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową, jak i chorych bez choroby sercowo-naczyniowej jest związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż w przypadku zastosowania GLD.

Zbieżne wyniki uzyskano także w przypadku występowania zgonu lub niewydolności serca. Analogiczne wnioski uzyskano także w przypadku analizy danych dla kohorty w trakcie leczenia (ang. on-treatment cohort).

Tabela 24 Ryzyko wystąpienia zgonu i niewydolności serca w oparciu o wyniki CVD-REAL (Cavender 2018)

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	OBS, zakres średniej [dni]	Inhibitory SGLT-2		Inne GLD		HR (95% CI)	IS	
			Liczba IS zdarzeń	N	Liczba IS zdarzeń	N			
Populacja ITT									
Zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	313- 387/299- 383	285	19 529	594	19 764	0,56 (0,44; 0,70)	TAK
		NIE		418	133 549	794	133 314	0,56 (0,50; 0,63)	TAK
Niewydolność serca	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK		399	19 529	548	19 764	0,72 (0,63; 0,82)	TAK
		NIE		157	133 549	262	133 314	0,61 (0,48; 0,78)	TAK
Niewydolność serca lub zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK		546	19 529	953	19 764	0,63 (0,57; 0,70)	TAK
		NIE		476	133 549	893	133 314	0,56 (0,50; 0,62)	TAK
Kohorta w trakcie leczenia (ang. on-treatment cohort)									
Zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK	bd**	158	bd	411	bd	0,47 (0,36; 0,61)	TAK
		NIE		254		511		0,54 (0,44; 0,66)	TAK
Niewydolność serca	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK		289		417		0,69 (0,59; 0,80)	TAK
		NIE		76		168		0,45 (0,32; 0,63)	TAK
Niewydolność serca lub zgon	Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie*	TAK		372		712		0,59 (0,52; 0,67)	TAK
		NIE		295		604		0,52 (0,44; 0,61)	TAK

* rozpoznanie ostrego zawału mięśnia sercowego, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru, niewydolności serca, przemijającego napadu niedokrwienego, rewaskularyzacji wieńcowej lub zarostowej choroby tętnic obwodowych przed rozpoczęciem stosowania leku
 **w ramach analizy wrażliwości, w ramach której chorych obserwowano od daty indeksowania do zakończenia terapii konkretnym lekiem, zgonu lub oceniania chorego po zakończeniu obserwacji

KAN vs inne inhibitory SGLT-2

Wyniki badania Baruah 2019 dowodzą, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych stosowania inhibitorów SGLT-2 należały zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych, niedociśnienie, wielomocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwodnienie, osłabienie i bóle mięśni.

Nie wykazano istotnie statystycznego wzrostu częstości występowania hipoglikemii względem wartości początkowych we wszystkich badanych grupach.

Tabela 25 Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania Baruah 2019

Punkt końcowy	KAN 100 mg			DAP 10 mg			EMP 10 mg		
	Początek Badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N	Początek badania	Ostatnia wizyta (35-64 tyg.)	N
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Zakażenie dróg rodnych	3 (7,3)	2 (4,9)	41	2 (2,6)	5 (6,6)	76	1 (3,2)	1 (3,2)	31
Niedociśnienie tętnicze	0 (0,0)	1 (2,4)		0 (0,0)	1 (1,3)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	0 (0,0)	2 (4,9)		0 (0,0)	2 (2,6)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Oslabienie (ang. weakness)	0 (0,0)	1 (2,4)		0 (0,0)	1 (1,3)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Hipoglikemia	0 (0,0)	b/d (2,4)		b/d (7,9)	b/d (9,2)		0 (0,0)	b/d (6,4)	

W przypadku wszystkich trzech grup zauważono poprawę średniej wartości eGFR względem wartości początkowych. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Tabela 26 Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania Baruah 2019 (okres obserwacji 48 tyg.) – parametry laboratoryjne

Punkt końcowy	Interwencja	Średnia początkowa (SD)	Średnia końcowa (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana eGFR względem wartości początkowych [ml/min/1,73 m ²]	KAN 100 mg	106,1 (b/d)	110,6 (b/d)	41	4,5 (b/d)	n/o
	DAP 10 mg	98,3 (b/d)	101,2 (b/d)	76	2,9 (b/d)	n/o
	EMP 10 mg	103,7 (b/d)	111,1 (b/d)	31	7,4 (b/d)	n/o

Na podstawie badania Bhosle 2022 stwierdzono, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg moczowych oraz zakażenia grzybicze dróg rodnych.

Tabela 27 Ocena bezpieczeństwa KAN vs EMP, DAP, REM na podstawie wyników badania Bhosle 2022 (okres obserwacji 24 tyg.)

Punkt końcowy	KAN		EMP		DAP		REM	
	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
Zakażenie grzybicze narządów płciowych	2 (1,7)	120	1 (0,8)	120	1 (0,8)	120	1 (0,8)	120
Zakażenie dróg moczowych	3 (2,5)		3 (2,5)		2 (1,7)		2 (1,7)	

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 13.3 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

ChPL Invokana

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonylomocznikiem.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie żołądka lub zapalenie żołądka i napletka prącia, zakażenie dróg moczowych (odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznicy moczopochodną stwierdzano

po wprowadzeniu produktu do obrotu), zaparcie, pragnienie, nudności, wielomocz lub częstomocz, dyslipidemia, zwiększony hematokryt.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi indukowane kanagliflozyną może stanowić ryzyko, takich jak pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego, pacjenci z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z niedociśnieniem w wywiadzie, pacjenci stosujący diuretyki lub pacjenci w podeszłym wieku.

Amputacje kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych kanagliflozyny, z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (CVD, ang. cardiovascular disease) lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka CVD, stosowanie produktu leczniczego Invokana wiązało się ze zwiększonym ryzykiem amputacji w obrębie kończyn dolnych w porównaniu z placebo (odpowiednio 0,63 w porównaniu z 0,34 zdarzeniami na 100 pacjento-lat) i ten wzrost wystąpił szczególnie w odniesieniu do palców i śródstopia (patrz punkt 4.8). W długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek nie stwierdzono różnicy w zakresie ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych u pacjentów leczonych kanagliflozyną w dawce 100 mg w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W tym badaniu zastosowano środki ostrożności, jak przedstawiono poniżej. Ponieważ nie ustalono mechanizmów, nie są znane czynniki ryzyka amputacji, oprócz ogólnych czynników ryzyka.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Invokana, należy wziąć pod uwagę w wywiadzie pacjenta czynniki, które mogą zwiększać ryzyko amputacji. Jako środki ostrożności należy rozważyć dokładną obserwację pacjentów z wysokim ryzykiem amputacji i informowanie pacjentów o tym, jak ważna jest codzienna profilaktyczna pielęgnacja stóp i utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia. Należy rozważyć również przerwanie leczenia produktem leczniczym Invokana u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry kończyny dolnej, zakażenie, zapalenie szpiku kostnego i kości lub martwica.

Niewydolność serca

Doświadczenie dotyczące pacjentów z niewydolnością serca stopnia III wg NYHA (ang. New York Heart Association) jest ograniczone oraz brak danych z badań klinicznych dotyczących pacjentów z niewydolnością serca stopnia IV wg NYHA stosujących kanagliflozynę.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Invokana. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

ADRReports

Do dnia 6.11.2023 r. do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków dla produktu leczniczego Invokana zgłoszono 12 218 indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych zidentyfikowanych w systemie EudraVigilance⁴². Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia w procedurach medycznych i chirurgicznych (> 2 000 przypadków).

Szczegółowe informacje przedstawiono w Aneksie 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny (Invokana) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0% 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.

⁴² <https://www.adrreports.eu/en/> (data dostępu: 7.11.2023 r.)

Aktualnie wnioskowane wskazanie zmienia zapis wskazania refundowanego do 31.10.2023 r., które od wskazanego powyżej wskazania różniło się wartością HbA1c, określoną jako $HbA1c \geq 7,5\%$. Zatem wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie wskazania refundowanego do 31.10.2023 r. o pacjentów u z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których wartość HbA1c wynosi $\geq 7,0\% < 7,5\%$.

Poprzednia ocena produktu leczniczego Invokana z 2021 r. obejmowała leczenie pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. W związku z tym poprzednia analiza (OT.4230.1.2021) oprócz stosowania kanagliflozyny w ramach terapii trójlekowej, obejmowała również leczenie kanagliflozyną w ramach terapii dwulekowej. Zatem część badań z wcześniejszego raportu nie została z tego powodu włączona do niniejszej analizy.

W ramach obecnie przeprowadzonej analizy wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wszystkich refundowanych komparatorów. W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne CANTATA-D2, oceniające skuteczność kanagliflozyny w terapii trójlekowej KAN + MET + SU vs. SITA + MET + SU. Należy jednak zaznaczyć, że populacja ww. badania nie odpowiada populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową. Powyższe stanowi ograniczenie niniejszego raportu, z uwagi na fakt, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowią populację docelową. Przeprowadzono także porównanie pośrednie, które pozwoliło na przedstawienie w analizie dodatkowego porównania KAN+MET+SU względem metforminy podawanej w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika oraz z insuliną bazową na podstawie badań CANTATA-MSU i Russell-Jones 2009 poprzez grupę PLC+MET+SU jako wspólną referencję. Nie odnaleziono dla analizowanej interwencji badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy, dzięki którym możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

W ramach badań dodatkowych przedstawiono porównanie kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 w oparciu o badania Baruah 2019, Bhosle 2022 oraz Blonde 2018. W badaniach Baruah 2019 i Bhosle 2022 wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP). W badaniu Blonde 2018 wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie średniego stężenia HbA1c zarówno w 6 mies. badania, jak i względem wartości początkowych. W ramach porównania bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 wskazano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych, niedociśnienie, wielomocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwodnienie, osłabienie i bóle mięśni. Nie wykazano istotnie statystycznego wzrostu częstości występowania hipoglikemii względem wartości początkowych we wszystkich badanych grupach (Baruah 2019).

Analiza obarczona jest licznymi ograniczeniami. Jednym z najistotniejszych jest brak badań porównujących kanagliflozynę w terapii skojarzonej z trzylekowym komparatorem we wnioskowanej populacji chorych z cukrzycą i wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej. Ponadto w badaniach nie przedstawiono odrębnych wyników dla pacjentów z HbA1c w przedziale od 7,0% do 7,5%, a pacjenci włączani do badania charakteryzowali się szerszym zakresem wartości HbA1c. Natomiast zdaniem ankieterowanego przez Agencję eksperta Grzegorza Dzidę „*Ograniczenia w refundacji m.in. w zakresie wartości hemoglobiny glikowanej, BMI czy liczby stosowanych leków p/cukrzycowych, jest niezgodne z najnowszymi wytycznymi klinicznymi leczenia cukrzycy typu 2 (zwłaszcza w przypadku chorych z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych)*”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Invokana (kanagliflozyna) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA), analizę kosztów-konsekwencji (CCA) oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

W analizowanej populacji za komparatory dla produktu Invokana uznano terapie trójlekowe. Metforminę, pochodne sulfonilomocznika, insuliny bazowe i/lub inhibitory DPP-4. Dodatkowo przeprowadzono CMA dla porównania z innymi flozynami.

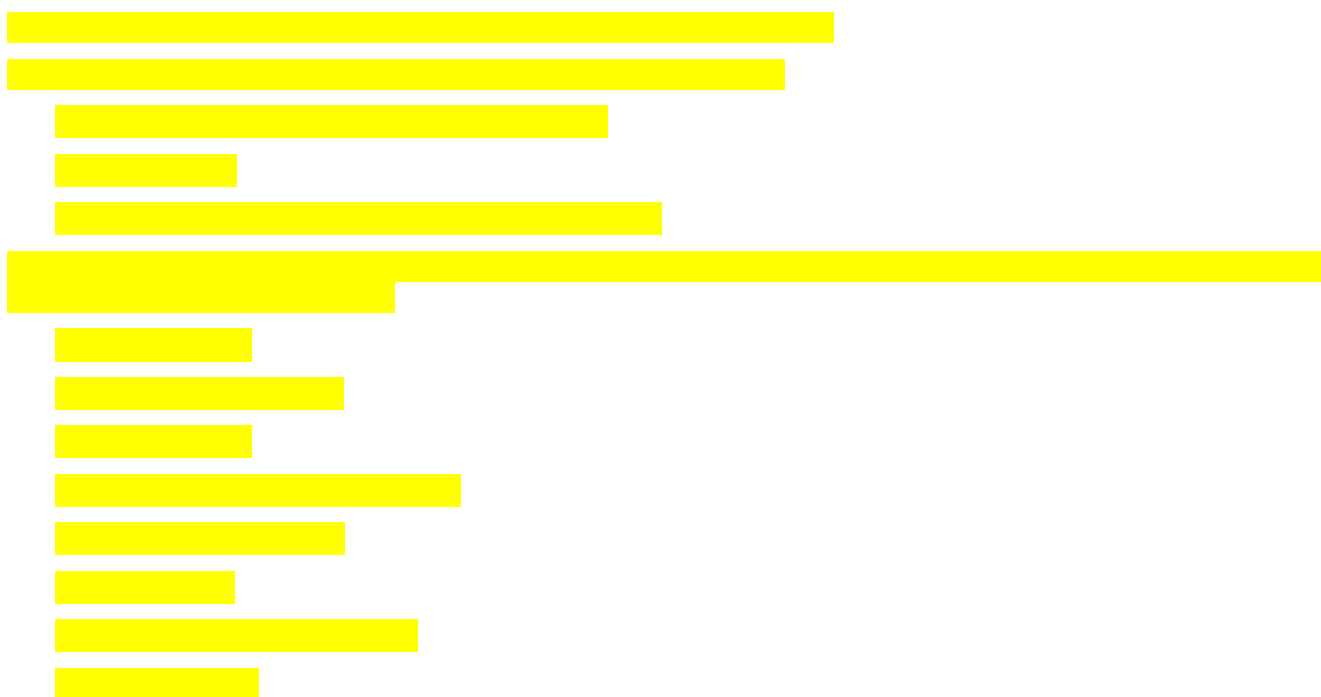
Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (ok. 43-letni).

Model



[Redacted]

W przypadku insulinoaterapii złożonej kontynuowana jest także terapia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych (metforminy).

[Redacted]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

Jakość życia

[Redacted text block]

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie badania Beudet 2014 [Redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono:

- koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty wnioskowanego leku);
- koszty insuliny;
- koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi;
- koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Koszty leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz koszty podania leku uznano za koszty nieróżniące porównywane interwencje.

Koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych

W analizie uwzględniono 2 potencjalne dobowe dawkowania kanagliflozyny: 100 mg (KAN 100) oraz 300 mg (KAN 300). W przypadku porównania terapii trójlekowej KAN+MET+SITA względem terapii MET+SITA+PLC (placebo), gdzie KAN był stosowany w dawkach zarówno 100 mg jak i 300 mg uwzględniono średnią ważoną dawkę leku.

[Redacted text block]

Tabela 28. Ceny za opakowanie produktu Invokana 100 mg uwzględnione w analizie. Dane wnioskodawcy.

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

Dawkowanie flozyn (DAP oraz EMP) oraz pozostałych leków przeciwcukrzycowych (MET, SU, SITA/VILDA) przyjęto na podstawie DDD z WHO. W ramach SU uwzględniono trzy substancje aktualnie refundowane w RP: glimepiryd, gliklazyd i glipizyd.

Dawkowanie insulin określono na podstawie wyników badania Russel-Jones 2009. Ze względu na brak danych, założono, że dawkowanie insulin NPH jest równoważne dawkowaniu dla insuliny glargine.

Ceny MET, SU, SITA, VILDA oraz Insulin zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ ws. Wykazu leków refundowanych. MET oraz SU wydawane są za odpłatnością ryczałtową. Produkty zawierające SITA oraz VILDA są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. Insuliny wydawane są za odpłatnością ryczałtową lub za odpłatnością 30% (insuliny LAA).

Do obliczenia dobowego i średniorocznego kosztu stosowania wykorzystano dane o zrefundowanej liczbie opakowań (NFZ).

W przypadku leków znajdujących się na wykazie D2, uwzględniono dodatkowe wydatki po stronie płatnika publicznego dla pacjentów powyżej 65. roku życia.

Tabela 29. Podsumowanie kosztów leków uwzględnionych w analizie

Wzrost	Wiek	Waga	Składowa	Całkowita
18-24 lata				
180	20	75	100	100
185	25	80	100	100
190	30	85	100	100
195	35	90	100	100
200	40	95	100	100
205	45	100	100	100
210	50	105	100	100
215	55	110	100	100
220	60	115	100	100
225	65	120	100	100
25-34 lata				
180	25	75	100	100
185	30	80	100	100
190	35	85	100	100
195	40	90	100	100
200	45	95	100	100
205	50	100	100	100
210	55	105	100	100
215	60	110	100	100
220	65	115	100	100
225	70	120	100	100
35-44 lata				
180	35	75	100	100
185	40	80	100	100
190	45	85	100	100
195	50	90	100	100
200	55	95	100	100
205	60	100	100	100
210	65	105	100	100
215	70	110	100	100
220	75	115	100	100
225	80	120	100	100
45-54 lata				
180	45	75	100	100
185	50	80	100	100
190	55	85	100	100
195	60	90	100	100
200	65	95	100	100
205	70	100	100	100
210	75	105	100	100
215	80	110	100	100
220	85	115	100	100
225	90	120	100	100
55-64 lata				
180	55	75	100	100
185	60	80	100	100
190	65	85	100	100
195	70	90	100	100
200	75	95	100	100
205	80	100	100	100
210	85	105	100	100
215	90	110	100	100
220	95	115	100	100
225	100	120	100	100
65-74 lata				
180	65	75	100	100
185	70	80	100	100
190	75	85	100	100
195	80	90	100	100
200	85	95	100	100
205	90	100	100	100
210	95	105	100	100
215	100	110	100	100
220	105	115	100	100
225	110	120	100	100

Koszty testów paskowych

Roczne zużycie testów paskowych określono na podstawie zaleceń Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2023).

Koszty testów paskowych określono na podstawie Obwieszczenia MZ. Założono, że w przypadku leczenia z wykorzystaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insulinoterapii prostej (insuliny bazowe) testy paskowe będą rozliczane w obrębie wskazania „Cukrzyca” w związku z czym będą wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością 30%. W przypadku intensywnej insulinoterapii złożonej przyjęto rozliczanie testów w ramach wskazania „Cukrzyca typu I; Pozostałe typy cukrzycy wymagające co najmniej 3 wstrzyknięć insuliny na dobę oraz terapia cukrzycy za pomocą pompy insulinowej”, w ramach którego testy wydawane są za odpłatnością ryczałtową.

Tabela 30. Średni roczny koszt testów paskowych

Terapia	Zużycie pasków na dobę	Zużycie pasków w roku	Średni koszt z perspektywy płatnika publicznego w skali roku (PLN)	Średni koszt z perspektywy wspólnej w skali roku (PLN)
Terapia doustna	1,43	522	271,54	390,63
Insulinoterapia złożona	8	2922	1999,03	2201,28
Insulinoterapia prosta (insuliny bazowe)	1,99	726	377,98	543,76

Koszty leczenia powikłań

Koszty leczenia powikłań przyjęto za Analizę Ekonomiczną dla poprzedniego wniosku refundacyjnego dla produktu Invokana (AWA OT.4330.19.2018). Koszty zostały następnie zaktualizowane na sierpień 2023 z wykorzystaniem współczynnika zmiany cen w zakresie zdrowia (GUS).

Tabela 31. Koszty leczenia powikłań uwzględnione w analizie

Wzrost	Ciężar ciała		Ciężar ciała		Ciężar ciała	
	18-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74
1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40	1,40
1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55	1,55
1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65	1,65
1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70
1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75	1,75
1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80	1,80
1,85	1,85	1,85	1,85	1,85	1,85	1,85
1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90	1,90
1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
2,05	2,05	2,05	2,05	2,05	2,05	2,05
2,10	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10	2,10
2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25	2,25
2,30	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30
2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35	2,35
2,40	2,40	2,40	2,40	2,40	2,40	2,40
2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45
2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55	2,55
2,60	2,60	2,60	2,60	2,60	2,60	2,60
2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65	2,65
2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70	2,70
2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75	2,75
2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80	2,80
2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85
2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90	2,90
2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95	2,95
3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00

[Redacted text block]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej (analiza kosztów-użyteczności)

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2. Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki analizy-kosztów konsekwencji (CCA) w oparciu o wyniki analizy podstawowej. Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w oparciu o wyniki przy założonych alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 7 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

5.2.3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównującą kanagliflozynę z innymi flozynami. Wyniki przedstawiono w horyzoncie 5-letnim. Rozważono różniące koszty leków.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – całkowite koszty różniące. Obliczenia wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki CMA – koszty inkrementalne i ceny progowe (KAN vs DAP oraz KAN vs EMP)

5.2.4. Wyniki analizy progowej

Tabela 36. Progowe ceny zbytu netto. Wariant podstawowy. Obliczenia wnioskodawcy (PLN).

Tabela 37. Maksymalne ceny zbytu netto. Wariant podstawowy. Obliczenia wnioskodawcy (PLN).

[Redacted content]

Tabela 38. Urzędowe ceny zbytu netto. Obliczenia Agencji (PLN).

5.2.5. Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted content]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki analiz minimalizacji kosztów oraz kosztów-konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wyniki oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni (43-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano [REDACTED]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 12):

- [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 12)

[REDACTED]



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:



5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej polegającej na wprowadzeniu wartości zerowych lub skrajnych dla wybranych parametrów oraz na testowaniu alternatywnych zestawów zmiennych losowych. Wyniki przeprowadzonej walidacji przedstawiono w rozdziale 11.1 AE wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie odnalazł opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność analizowanej interwencji, w związku z czym analiza zewnętrzna nie została przeprowadzona.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym. Odnaleziono 11 badań, jednak zdaniem wnioskodawcy ze względu na różnice metodologiczne wyniki ww. analiz nie są porównywalne z przedstawionymi oszacowaniami.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji









5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Invokana (kanagliflozyna) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej.

W analizie podstawowej zastosowano analizę kosztów-użyteczności. Rozpatrywano stosowanie wnioskowanej interwencji w terapii co najmniej 3-lekowej w skojarzeniu z metforminą (MET), pochodnymi sulfonylomocznika (SU), insuliną bazową (INS) i/lub inhibitorem DPP-4; oraz w dwóch różnych dawkach (100 mg oraz 300 mg) Oszacowania przeprowadzono w porównaniu ze skojarzonymi schematami leczenia, w skład w których weszły:

- metformina;
- pochodne sulfonylomocznika – np. glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon;
- insuliny bazowe – np. insulina NPH, glargine, detemir;
- inhibitory DPP-4 (np. sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna).



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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy 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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA_{1c} >7 % i HbA_{1c} <7,5 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (obejmujący okres od marca 2024 roku do końca lutego 2027 roku).

Populacja

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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA_{1c} >7 % i HbA_{1c} <7,5 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

Kluczowe założenia

Analizę wnioskodawca przeprowadził w porównaniu do kosztów metforminy, pochodnych sulfonilomocznika, insuliny bazowa i/lub inhibitora DPP-4. (MET+SU+INS lub MET+SU+DPP4 lub MET+DPP4+INS).

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, który zakłada brak finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Invokana we wnioskowanym wskazaniu, ze scenariuszem nowym, który zakłada refundację tego leku we wnioskowanym wskazaniu od marca 2024 roku.

W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu wnioskowanej populacji. W scenariuszu tym lek Invokana będzie dostępny w aptece na receptę

W ramach scenariusza nowego wyodrębniono 3 warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się od siebie wielkością populacji.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA_{1c} >7 % i HbA_{1c} <7,5 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

W ramach oszacowań przyjęto, że liczebność populacji docelowej, w przypadku której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej trójlekowej to z kolei iloczyn liczby chorych na cukrzycę typu 2,

odsetka chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym (odsetek oszacowany na podstawie AWA Ozempic oraz AWA Trulicity), odsetka chorych leczonych terapiami co najmniej dwulekowymi (39,4%) odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii, tj. 52,4% [Witek 2012, Jankowski 2011] oraz odsetka chorych z HbA_{1c} >7% i HbA_{1c} < 7,5 %, tj. 22,5% [Bailey 2014].

Na podstawie Danych refundacyjnych NFZ oszacowano średnią liczbę chorych leczonych, a następnie udział, jaki w okresie od września 2022 r. do lipca 2023 r. w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą 2, z HbA_{1c} ≥ 7,5% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdobyły leki dedykowane tej grupie chorych (inhibitory SGLT-2 oraz agoniści GLP-1) – ok. 78,5%. Przyjęto, że w horyzoncie czasowym analizy w takiej samej proporcji leczenie alternatywnymi technologiami rozpoczną chorzy leczeni MET+SU+INS, MET+SU+DPP4 oraz MET+DPP4+INS spełniający kryteria wnioskowanego wskazania.

Tabela 43. 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	2024 r. – 3 375 042 2025 r. – 3 455 292 2026 r. – 3 535 542	Prognoza wnioskodawcy na podstawie danych NFZ Dane NFZ dotyczących epidemiologii rejestrowanej, https://shiny.nfz.gov.pl/cukrzyca/#
B	Odsetek chorych na cukrzycę typu 2 w całkowitej populacji cukrzyków	88,85%	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	2024 r. - 2 998 595 2025 r. – 3 069 894 2026 r. – 3 141 193	A*B
D	Odsetek chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo naczyniowym	45%	W oparciu o stanowiska eksperckie AWA Ozempic oraz AWA Trulicity
E	Odsetek chorych leczonych terapiami co najmniej dwulekowymi	39,4%	Dane refundacyjne NFZ
F	Odsetek chorych z niedostateczną kontrolą glikemii	52,4%	Witek 2012, Jankowski 2011
G	Odsetek chorych z HbA _{1c} >7% i HbA _{1c} < 7,5 %,	22,5%	Bailey 2014
H	Liczebność populacji docelowej w której można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej trójlekowej		
I	Odsetek chorych przyjmujących inhibitory SGLT-2 oraz agoniściw GLP-1	78,5%	Dane refundacyjne NFZ oszacowano średnią liczbę chorych leczonych, a następnie udział, jaki w okresie od września 2022 r. do lipca 2023 r. w populacji dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą 2, z HbA _{1c} ≥ 7,5% i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym zdobyły leki dedykowane tej grupie chorych (inhibitory SGLT-2 oraz agoniści GLP-1) – ok. 78,5%.
J	Liczebność populacji leczonej MET+SU+INS, MET+SU+DPP4 oraz MET+DPP4+INS spełniającej kryteria wnioskowanego wskazania		
K	Udziały schematów z KAN w populacji chorych zmieniających terapię w scenariuszu nowym		
L	Liczba pacjentów, o których wzrośnie populacja pacjentów stosujących kanagliflozynę w scenariuszu nowym		

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 ≥ 60 ml/min/1,73 m² lub CrCl (ang. Creatinine Clearance – klirens kreatyniny) ≥ 60 ml/min i wymagają lepszej kontroli glikemii, można zwiększyć dawkę do 300 mg doustnie raz na dobę. Biorąc pod uwagę konstrukcję badań klinicznych przedstawionych w Analizie klinicznej (w większości z nich skuteczność leczenia dla KAN określana oddzielnie dla dawki 100 mg oraz 300 mg), w ramach analizy ekonomicznej 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 lub w przypadku badań, w których nie było określonej skuteczności dla poszczególnych dawek uwzględniono średnią ważoną dawkę KAN (ważoną udziałem opakowań 100 i 300 mg na podstawie danych refundacyjnych NFZ w okresie styczeń 2014 r. - październik 2019 r.⁴³). W analizie wpływu na system ochrony zdrowia posługiwano się średnią ważoną dawką KAN.

Dawkowanie dla metforminy, pochodnych sulfonilomocznika i sitagliptyny przyjęto na podstawie danych WHO, natomiast średnie dobowe dawki insuliny 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 insuliny;
- 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-lipiec 2023 r.) oraz ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. Z 2023 r., poz 73).

Uwzględniono także leki dostępne bezpłatnie w populacji pacjentów ≥ 65 r.ż. (arkusz D Obwieszczenia MZ).

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.*

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 AWA.

Udziały w rynku

W ramach analizy przyjęto, że w przypadku wydania decyzji o objęciu refundacją, lek Invokana będzie stosowany w 2 grupach chorych – we wnioskowanym wskazaniu oraz wskazaniu, w którym kanagliflozyna była refundowana do dn. 31 października 2023 r.

⁴³ Od listopada 2019 jest już w refundacji na wykazie A1 opakowanie 100 mg, więc od tego okresu oszacowanie udziału poszczególnych opakowań nie byłoby reprezentatywne.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			
Różnica między scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym			

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	I rok			II rok			III rok		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący									
Koszty wnioskowanego leku									
Koszty pozostałe									
• w tym populacja do 65 r.ż.									
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.									
Koszty sumaryczne									
Scenariusz nowy									
Koszty wnioskowanego leku									
• w tym populacja do 65 r.ż.									
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.									
Koszty pozostałe									
• w tym populacja do 65 r.ż.									
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.									
Koszty sumaryczne									
Koszty inkrementalne									
Koszty wnioskowanego leku									
• w tym populacja do 65 r.ż.									
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.									
Koszty pozostałe									
• w tym populacja do 65 r.ż.									
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.									
Koszty sumaryczne									

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - wariant podstawowy (perspektywa wspólna)

Kategoria kosztów						
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
• w tym populacja do 65 r.ż.						
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
• w tym populacja do 65 r.ż.						
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.						
Koszty pozostałe						
• w tym populacja do 65 r.ż.						
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
• w tym populacja do 65 r.ż.						
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.						
Koszty pozostałe						
• w tym populacja do 65 r.ż.						
• w tym populacja powyżej 65 r.ż.						
Koszty sumaryczne						



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 47. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane dotyczące odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii pochodzą z publikacji Witek 2012 oraz Jankowski 2011. Są to dane pochodzące z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji flozyn, tj. kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny (1 listopada 2019 r.), zatem mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego aktualnego odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowaną gl kemia. Według wnioskodawcy dane te „stanowią najlepsze źródło danych, jakie odnaleziono. (...) Ponadto w domenie publicznej nie są dostępne wiarygodne dane umożliwiające przeanalizowanie w jaki sposób rozpoczęcie refundacji flozyn w 2019 roku wpłynęło na zmianę odsetka osób z cukrzycą typu 2, u których uzyskano kontrolę glikemii względem stanu sprzed refundacji flozyn. (...) przyjęcie wyższego odsetka jest założeniem konserwatywnym.” Niemniej jednak oszacowania wnioskodawcy ([REDACTED]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana liczba opakowań leku we wniosku jest wystarczająca na pokrycie prognozowanego zapotrzebowania w analizie podstawowej oraz wariantach minimalnym i maksymalnym w I., II. i III. roku refundacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2
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. 6.3.1

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

W niniejszej analizie w oszacowaniach wielkości populacji docelowej uwzględniono dane z Epidemiologia rejestrowana, Raportu NFZ, analiz weryfikacyjnych AWA Ozempic i AWA Trulicity oraz publikacji Bailey 2014, Witek 2012, Jankowski 2011. Założono, że oszacowanie wielkości populacji oparte na danych rzeczywistych jest bardziej wiarygodne niż estymacja oparta na danych epidemiologicznych. Tak jak każde oszacowanie również to przedstawione w niniejszej analizie jest obarczone niepewnością. Wykorzystano jednak najlepsze dostępne dane celem uzyskania najbardziej wiarygodnych wyników.

Komentarz analityków Agencji

Według oszacowań prof. M. Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, wnioskowane rozszerzenie wskazania refundowanego względem wskazania refundowanego do 31.10.2023 r. spowoduje wzrost wielkości populacji stosującej kanagliflozynę o około 1000-1500 chorych. Natomiast wg prof. Grzegorza Dzidy z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, wpływ na populację nie będzie istotny, pod warunkiem, że dapagliflozyna i empagliflozyna uzyskają podobne zapisy refundacyjne.

Zdaniem profesora Dzidy: *większość pacjentów leczonych flozynamami stosuje dapa- lub empagliflozynę ze względu na ich szersze wskazania refundacyjne oraz kliniczne obejmujące przede wszystkim niewydolność serca (Invokana nie posiada takich wskazań, gdyż nie ma odpowiednich badań), natomiast w badaniu CREDENCE wykazano korzyści dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem leczonych Invokaną. Niemniej nie należy oczekiwać znaczącego wzrostu preskrypcji o ile konkurencyjne leki (dapa- i empagliflozyna) uzyskają podobne zapisy refundacyjne (rozdz. 3.3).*

Oszacowania wnioskodawcy

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Model analizy wpływu na budżet oparto na założeniach kosztowych wykorzystanych w analizie ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia AE mają zastosowanie również w BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. extreme value analysis), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

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.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na

Wyniki analizy uwzględniające min/max oszacowania populacji (wariant min/max, rozdz. 6.2) analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym są spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Invokana wiązało się

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.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny i maksymalny – perspektywa NFZ

Wariant populacji	Koszty inkrementalne [PLN]			Koszty inkrementalne [PLN]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
	Wydatki inkrementalne ogółem					
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						
Wydatki inkrementalne związane z ceną leku Invokana						
Minimalny						
Prawdopodobny						
Maksymalny						

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała istotnych ograniczeń/błędów, które istotnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy 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 trójlekowej z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy (chorzy z HbA1c >7 % i HbA1c <7,5 % oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym).

Wyniki analizy uwzględniające min/max oszacowania populacji (wariant min/max) analizy w wariantach minimalnym i maksymalnym są spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantach podstawowym. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Invokana wiązało się

Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone pewną niepewnością, głównie ze względu na fakt, że do oszacowania odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii wykorzystano dane pochodzące z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji flozyn, tj. kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny. Niemniej jednak oszacowania wnioskodawcy są

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

[Redacted content]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Invokana (kanagliflozyna) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.10.2023 r., przy zastosowaniu słów kluczowych 'invokana', 'canagliflozin', 'kanagliflozyna'. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych rekomendacji prócz tych, które zostały uwzględnione i opisane w AWA Invokana z 2021 r. (OT.4230.1.2021)⁴⁴. Wówczas analitycy zidentyfikowali 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 odnalezione rekomendacje dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana w niniejszej AWA (w rekomendacjach nie zawężano zalecenia do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani do określonego poziomu HbA1c). Jedynie francuska agencja HAS wydała dodatkowo osobną rekomendację dla pacjentów z współwystępującą przewlekłą chorobą nerek.

Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2018 roku, w których wskazano, iż dodatkowa korzyść ze stosowania leku nie została udowodniona, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich danych dla ocenianego wskazania terapeutycznego. W 2020 roku podjęto decyzję o ponownej ocenie, ze względu na dostępność nowych danych klinicznych, jednak do chwili obecnej nie przeprowadzono takiej oceny. Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Invokana przez AWMSG w 2015 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zostały jeszcze raz przejrane celem odnalezienia informacji o dowodach skuteczności wnioskowanego leku w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w zakresie 7,0%-7,5%. W odnalezionych dokumentach nie przedstawiono jednak informacji dotyczących takiej subpopulacji. W rekomendacjach nie wskazywano również granicznego poziomu HbA1c u leczonych pacjentów, od którego zalecana byłaby refundacja ocenianego leku. Jednakże wszystkie przedstawione rekomendacje opierały dowody skuteczności kanagliflozyny na wynikach badań klinicznych, do których włączano pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii definiowaną jako poziom HbA1c w przedziale 7,0–10,5%.

W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji podkreślono ponadto korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem kanagliflozyny i na porównywalną skuteczność w zestawieniu z aktywnymi komparatorami. W rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na niewystarczającą korzyść ze stosowania leku i na brak efektywności kosztowej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁴⁴ 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 (AWA Nr: OT.4230.1.2021)

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla Invokana (kanagliflozyna)

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>W 2020 roku podtrzymano pozytywną rekomendację refundacyjną dla KAN (którą wydano w 2014 roku) stosowanej w terapii dwulekowej z metforminą (KAN + MET) lub pochodną sulfonylomocznika (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> Rekomendację pozytywną uzasadniono korzystnym stosunkiem skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem KAN + MET lub KAN + SU oraz KAN + MET + SU lub KAN + MET + INS. Tym samym uznano istotną korzyść kliniczną ww. skojarzeń.</p> <p>Uzasadnieniem rekomendacji negatywnej jest trudny do określenia stosunek skuteczności do ryzyka, a korzyści z zastosowania terapii niewystarczające.</p>
	Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 2 lub 3 i z albuminurią, w połączeniu ze standardową terapią	<p>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).</p> <p>Proponowany stopień refundacji: 65%.</p> <p><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.</p>
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	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla KAN stosowanej w ocenianym wskazaniu pod warunkiem utrzymania kosztów terapii na poziomie nieprzekraczającym kosztu stosowania inhibitorów DPP-4.</p> <p><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. Do badań włączano pacjentów, którzy mieli słabą kontrolę glikemii (tj. HbA1c $\geq 7\%$ i $\leq 10,5\%$) pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy (≥ 1500 mg/dobę) i pochodnej sulfonylomocznika.</p>
G-BA 2020/2014, IQWiG 2014 (Niemcy)	<p>Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w monoterapii, gdy stosowanie MET jest przeciwwskazane; – w terapii skojarzonej z OADs lub insuliną, gdy kontrola choroby nie została osiągnięta 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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). Firma otrzymała powiadomienie o konieczności złożenia ponownego wniosku jednak do chwili obecnej na stronach G-BA nie odnaleziono informacji o kolejnej ocenie tego leku.</p>
NCPE 2014 (Irlandia)	Leczenie niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy typu 2 w monoterapii lub w terapii skojarzonej	<p>Wydano negatywną rekomendację refundacyjną dla kanagliflozyny.</p> <p><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.</p>
NICE 2014 (Wielka Brytania)	Leczenie cukrzycy typu 2, jako dodatek do metforminy, lub metforminy i pochodnej sulfonylomocznika, lub metforminy i tiazolidynodionu, lub insuliny z lub bez dodatkowego leku przeciw-cukrzycowego	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla kanagliflozyny. Rekomendacja obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> – terapię dwulekową z MET, gdy pochodne sulfonylomocznika 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. <p><u>Uzasadnienie:</u> Stwierdzono efektywność kosztową ww. skojarzeń wynikającą z niewielkich różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy KAN i komparatorami. Zalecenia oparto na wynikach badań klinicznych, do których włączano pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii definiowaną jako poziom HbA1c w przedziale 7,0–10,5% (z wyjątkiem badania DIA3009, w którym przedział HbA1c wynosił 7,0–9,5%).</p> <p>W dokumencie zawarto opinię specjalistów klinicznych wskazujących, że u pacjentów przyjmujących insulinę z powodu cukrzycy typu 2 ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej w związku z tą</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		chorobą byłoby zwiększone, w związku z czym Komitet NICE doszedł do wniosku, że wyniki przedstawionych badań można uogólnić na populację, która prawdopodobnie będzie otrzymywała kanagliflozynę w praktyce klinicznej w Anglii.
SMC 2014 (Szkocja)	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, w przypadku niedostatecznej kontroli choroby lekami przeciw-cukrzycowymi, w tym insuliną	<p>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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie KAN obniża poziom HbA1c znacząco bardziej niż placebo w skojarzeniu z różnymi schematami leczenia hipoglikemizującego, w tym z insuliną z lub bez dodatkowych leków przeciwcukrzycowych. Przedstawione dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych (CANTATA-D2, CANTATA-MP i CANTATA-MSU), do których włączano pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii, definiowaną jako poziom HbA1c w przedziale 7,0–10,5%, pomimo stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy (≥ 1500 mg/dobę) i pochodnej sulfonilomocznika.</p> <p>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.</p> <p>W rekomendacji zwrócono uwagę na zmniejszenie masy ciała i skurczowego ciśnienia krwi związanego ze stosowaniem KAN.</p> <p>Stosowanie KAN w monoterapii nie mogło być rekomendowane, ponieważ wniosek obejmował wyłącznie leczenie skojarzone.</p>
ZIN 2014 (Holandia)	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną dla terapii dwulekowej KAN + MET.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację uzasadniono wartością kliniczną KAN w skojarzeniu z MET porównywalną do pochodnych sulfonilomocznika, inhibitorów DPP-4, dapagliflozyny czy pioglitazonu. W przeciwieństwie do pochodnych SU, nie ma dostępnych danych dotyczących długoterminowego wpływu kanagliflozyny na zapobieganie powikłaniom cukrzycy typu 2.</p>
TLV 2014 (Szwecja)	Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych	<p>Wydano pozytywną rekomendację refundacyjną obejmującą stosowanie kanagliflozyny w skojarzeniu z metforminą</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leczenie preparatem Invokana w skojarzeniu z metforminą daje efekt porównywalny do leku Forxiga. Koszt leczenia jest taki sam jak w przypadku leku Forxiga. Firma nie wykazała opłacalności stosowania w przypadku monoterapii.</p> <p>W opinii TLV wnioskowany lek powinien być finansowany jedynie w ramach terapii skojarzonej z metforminą.</p>
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 uwzględnia koszty diagnostyki i leczenia przeciwgrzybiczego.</p>
AWMSG 2015 (Walia)	Leczenie cukrzycy typu 2 u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania metforminy	<p>Odstąpiono od oceny</p> <p>Odstąpiono od oceny ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE</p>

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na dzień 31.08.2023 r.) lek Invokana (kanagliflozyna) jest finansowany

[REDACTED]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.09.2023 r., znak PLR.4500.1606.2023.5.EBI (data wpływu do AOTMiT 13.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Invokana, Canagliflozinum, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106

we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$ 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.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego produkt leczniczy Invokana jest wskazany w leczeniu 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 oraz w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

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.

Typowe objawy cukrzycy pojawiają się znacznie rzadziej niż w cukrzycy typu 1. Ponad połowa przypadków przebiega bezobjawowo i hiperglikemię wykrywa się przypadkowo lub w badaniach przesiewowych. Nieleczona sprzyja rozwojowi przewlekłych powikłań, zwłaszcza sercowo-naczyniowych, które są główną przyczyną zgonów. U ~85% chorych występuje otyłość, najczęściej typu brzuszego; często nadciśnienie tętnicze i zaburzenia lipidowe. Hiperglikemia może się ujawnić w przebiegu innej choroby (np. zakażenia), w której zwiększa się zapotrzebowanie na insulinę.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina bazowa i/lub inhibitor DPP-4. Zdaniem ekspertów ankietowanych przez Agencję wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych u pacjentów z cukrzycą typu 2 z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stosowane są: terapie trójlekowe w różnych połączeniach, w których skład wchodzi: metformina, pochodne sulfonilomocznika, insulina oraz inhibitory DPP4. Pozostałe opcje terapeutyczne, zalecane przez wytyczne kliniczne oraz wymieniane przez ekspertów: pioglitazon, agoniści receptora dla GLP-1, inhibitory SGLT-2 oraz akarboza nie są obecnie refundowane w tym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie wśród osób chorych na cukrzycę typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolność serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c. Wg amerykańskich wytycznych ADA 2023 z dotychczas opublikowanych metaanaliz badań klinicznych wynika, że agoniści receptora GLP-1 i inhibitory SGLT2 w porównywalnym stopniu zmniejszają ryzyko wystąpienia poważnych powikłań sercowo-naczyniowych o podłożu miażdżycowym u osób z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną ASCVD.

Wg autorów polskich wytycznych PTD 2023 u osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol). Przy wyborze konkretnych substancji wszystkie odnalezione

wytuczne zalecają przede wszystkim leki hipoglikemizujące o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca uwzględnił jedno randomizowane badanie kliniczne CANTATA-D2, oceniające skuteczność kanagliflozyny w terapii trójlekowej KAN + MET + SU vs. SITA + MET + SU. Należy jednak zaznaczyć, że populacja w ww. badaniu nie odpowiada w pełni populacji docelowej we wnioskowanym wskazaniu, ponieważ z badania wykluczono chorych z chorobą sercowo-naczyniową, co stanowi ograniczenie niniejszego raportu, z uwagi na fakt, że zgodnie z wnioskiem refundacyjnym pacjenci z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym stanowią kryterium włączenia. W badaniu CANTATA-D2 wykazano istotnie wyższą skuteczność KAN względem SITA dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych 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.

Do analizy głównej włączono także wyniki badania CANTATA-MSU oraz badanie Russel-Jones 2009, które posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego KAN+MET+SU vs InsGLAR+MET+SU. 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. Istotnie statystycznie różnice na korzyść technologii ocenianej odnotowano w zakresie spadku masy ciała względem wartości wyjściowych.

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy 4 randomizowane badania kliniczne III fazy, które przeanalizowano w ramach analizy post-hoc Davies 2017a oraz Wilding 2015 były źródłem dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa kanagliflozyny u chorych z HbA1c <8% lub. Kanagliflozynę oceniano w monoterapii lub w ramach terapii skojarzonej z MET, MET + SU lub z pioglitazonem względem placebo. Należy jednak zauważyć, że badania te nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zostały uwzględnione z uwagi na brak adekwatnych danych odpowiadających rozważanemu problemowi decyzyjnemu. Wykazano, korzyści 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. 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.

W ramach badań dodatkowych przedstawiono porównanie kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 w oparciu o badania Baruah 2019, Bhosle 2022 oraz Blonde 2018. W badaniach Baruah 2019 i Bhosle 2022 wykazano porównywalną skuteczność badanych inhibitorów SGLT-2 (KAN, DAP, EMP). W badaniu Blonde 2018 wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie średniego stężenia HbA1c zarówno w 6 mies. badania, jak i względem wartości początkowych.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny oparto o badanie CANTATA-D2. W ciągu 52 tyg. badania CANTATA-D2 w grupie KAN odnotowano dwa zgonu; w grupie SITA nie odnotowano żadnego zgonu; różnice między grupami nie były istotne statystycznie. 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. Wykazano porównywalne ryzyko 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 częściej raportowano grzybicę narządów płciowych, zakażenia grzybicze pochwy i sromu oraz wyższe ryzyko wystąpienia grzybicy narządów płciowych mężczyzn.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania CVD-REAL, wykazano, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 w porównaniu do GLD jest związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia zgonu u chorych bez względu na występowanie lub nie, choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Wykazano, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 zarówno u chorych z chorobą sercowo-naczyniową, jak i chorych bez choroby sercowo-naczyniowej jest związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca niż w przypadku zastosowania GLD.

W ramach porównania bezpieczeństwa stosowania kanagliflozyny z innymi inhibitorami SGLT-2 wskazano, że do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały zakażenia dróg rodnych, zakażenia dróg moczowych,

niedociśnienie, wielomocz, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, odwodnienie, osłabienie i bóle mięśni. Nie wykazano istotnego statystycznie wzrostu częstości występowania hipoglikemii względem wartości początkowych we wszystkich badanych grupach (Baruah 2019).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



Wpływ na budżet płatnika publicznego



Wyniki analizy uwzględniające min/max oszacowania populacji (wariant min/max) analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym są spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym. Rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Invokana wiązało się

Oszacowanie liczebności populacji docelowej jest obarczone pewną niepewnością, głównie ze względu na fakt, że do oszacowania odsetka chorych z niedostateczną kontrolą glikemii wykorzystano dane pochodzące z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji flozyn, tj. kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny. Niemniej jednak oszacowania wnioskodawcy są

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych rekomendacji prócz tych, które zostały uwzględnione i opisane w AWA Invokana z 2021 r. (OT.4230.1.2021)⁴⁵. Wówczas zidentyfikowano 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 odnalezione rekomendacje dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana w niniejszej AWA (w rekomendacjach nie zawężano zalecenia do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani do określonego poziomu HbA1c). Jedynie francuska agencja HAS wydała dodatkowo osobną rekomendację dla pacjentów z współwystępującą przewlekłą chorobą nerek.

Dodatkowo na stronie internetowej niemieckiej agencji G-BA oraz niemieckiego instytutu IQWiG odnaleziono dokumenty z 2018 roku, w których wskazano, iż dodatkowa korzyść ze stosowania leku nie została udowodniona, ponieważ wnioskodawca nie przedstawił odpowiednich danych dla ocenianego wskazania terapeutycznego. W 2020 roku podjęto decyzję o ponownej ocenie, ze względu na dostępność nowych danych klinicznych, jednak do chwili obecnej nie przeprowadzono takiej oceny. Ponadto odnaleziono informację o zaniechaniu oceny produktu leczniczego Invokana przez AWMSG w 2015 r., ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zostały jeszcze raz przejrzone celem odnalezienia informacji o dowodach skuteczności wnioskowanego leku w populacji pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w zakresie 7,0%-7,5%. W odnalezionych dokumentach nie przedstawiono jednak informacji dotyczących takiej subpopulacji. W rekomendacjach nie wskazywano również granicznego poziomu HbA1c u leczonych pacjentów, od którego zalecana byłaby refundacja ocenianego leku. Jednakże wszystkie przedstawione rekomendacje opierały dowody skuteczności kanagliflozyny na wynikach badań klinicznych, do których włączano pacjentów z niedostateczną kontrolą glikemii definiowaną jako poziom HbA1c w przedziale 7,0–10,5%.

W uzasadnieniu pozytywnych rekomendacji podkreślono ponadto korzystny stosunek skuteczności do ryzyka związanego ze stosowaniem kanagliflozyny i na porównywalną skuteczność w zestawieniu z aktywnymi komparatorami. W rekomendacjach negatywnych zwracano uwagę na niewystarczającą korzyść ze stosowania leku i na brak efektywności kosztowej.


⁴⁵ 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 (AWA Nr: OT.4230.1.2021)

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych,

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej dla ocenianego wskazania (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia): Przedstawiona CUA jest niespójna pod względem wykorzystanych parametrów zdrowotnych z analizą kliniczną. Jedynie modelowanie HbA1c oparto o pierwszorzędowy punkt końcowy badań włączonych do AKL – zmianę stężenia HbA1c w trakcie 52. tygodniowej obserwacji (Rodbard 2016, Scherthner 2013, Wilding 2013, Russell-Jones 2009). Przy czym należy zwrócić uwagę, że część tych badań nie odnosi się do wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycy zależnych od stężenia HbA1c określono na podstawie wyników prospektywnego brytyjskiego badania UKPDS (UKPDS 1998, Stratton 2000). Badanie to było prowadzone w 23 ośrodkach w Wielkiej Brytanii począwszy od lat 70. Ze względu na odległy okres, w którym prowadzona była obserwacja oraz różnice populacyjne i systemowe między obszarem jej prowadzenia a Polską, badanie to nie jest adekwatnym źródłem informacji. Należy przeprowadzić analizę ekonomiczną z uwzględnieniem danych klinicznych odpowiadających wnioskowanemu wskazaniu i przedstawionych w AKL.</p>	?	<p>Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie: „(...) W Analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne z badań włączonych do Analizy klinicznej: Rodbard 2016, CANTATA-D2 (Scherthner 2013), CANTATA-MSU (Wilding 2013), Russell-Jones 2009. Porównanie wnioskowanej interwencji z komparatorami możliwe było jedynie na podstawie wskazanych powyżej badań klinicznych. Pomimo ograniczeń tych badań wskazanych przez Analityków Agencji są one najlepszymi i jedynymi dostępnymi badaniami klinicznymi, w których porównano wnioskowaną technologię z komparatorami. Należy podkreślić, iż modelowanie w Analizie ekonomicznej służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny) i jest przeprowadzane z wykorzystaniem również dodatkowych badań, które nie są zawarte w Analizie klinicznej. W związku z powyższym wykorzystanie wyników prospektywnego brytyjskiego badania UKPDS (UKPDS 1998, Stratton 2000) jest uzasadnione. Populacja brytyjska jest populacją europejską, a więc trudno wskazywać tu na znaczące różnice względem populacji polskiej. Poza tym prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań cukrzycy zależnych od stężenia HbA1c nie zależy od czasu wykonania badania, ponieważ nie ma podstaw do stwierdzenia, by w chwili obecnej organizm ludzki miał oddziaływać w inny sposób na poszczególne poziomy HbA1c jak kilkanaście, czy kilkadziesiąt lat temu. Dodatkowo należy podkreślić, iż nie istnieją dane kliniczne zebrane w populacji polskiej, a analiza została przeprowadzona w oparciu o najbardziej aktualne dane umożliwiające przeprowadzenie takiego modelowania.” Uzasadnienie przedstawione przez wnioskodawcę wyjaśnia wykorzystanie w AE wskazanych wyżej dowodów naukowych, jednak należy zauważyć, że AE nie jest w pełni spójne z AKL pod względem wykorzystanych dowodów.</p>
<p>2. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p>	NIE	

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (brak randomizowanego badania wykazującego wyższość ocenianej interwencji nad refundowanym komparatorem) analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wykorzystane w analizie klinicznej badanie o akronimie CANTATA-D2 (opisane w publikacjach: Scherthaner 2013, Bailey 2014, Traina 2014) zostało przeprowadzone w populacji niezgodnej z populacją wnioskowaną. W kryteriach wykluczenia z badania znalazło się kryterium stwierdzenia choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie. Nie przedstawiono innych badań porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem, w związku z czym zdaniem Analityków Agencji zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca przedstawił następujące uzasadnienie:</p> <p>„wykorzystane w Analizie klinicznej badanie o akronimie CANTATA-D2 zostało przeprowadzone w populacji zgodnej z populacją wnioskowaną. W kryteriach wykluczenia z badania znalazło się kryterium stwierdzenia choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, niemniej jednak należy zwrócić uwagę jak zdefiniowana jest wnioskowana populacja: dorośli chorzy na DM2 z niewystarczającą kontrolą cukrzycy typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej (trójlekowej) z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, z HbA1c >7,0% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. (...) Chorzy kwalifikujący się do bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego to nie tylko chorzy z chorobą sercowo-naczyniową. Podkreślić należy, iż w badaniu CANTATA-D2 uczestniczyli mężczyźni powyżej 55 r.ż. oraz kobiety powyżej 60 r.ż., chorzy z otyłością oraz chorzy z dyslipidemią.</p> <p>W związku z powyższym, w badaniu mogli uczestniczyć chorzy, którzy zgodnie z opisem wskazania refundacyjnego kwalifikowaliby się do grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. Dodatkowo w badaniu brali udział także chorzy z HbA1c odpowiadający wnioskowanej populacji. W związku z czym, w Analizie klinicznej przedstawiono badanie randomizowane pokazujące wyższą skuteczność wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem i nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 Ustawy o Refundacji.</p> <p>Co więcej, badania CANTATA-D2 i CANTATA-MSU stanowiły podstawę wniosku refundacyjnego składanego w 2018 roku, w którym populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Invokana® (KAN, kanagliflozyna), obejmowała pacjentów dorosłych, w wieku od 18 lat, z niewystarczającą kontrolowaną cukrzycą typu 2, u których można zastosować kanagliflozynę w ramach terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. W oparciu o wniosek refundacyjny złożony w 2018 roku lek Invokana® otrzymał refundację w 2019 roku we wskazaniu obejmującym chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.”</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że pomimo przedstawionych wyżej argumentów, populacja w badaniu nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej. Ponadto ocena Agencji z 2018 dotyczyła innego wskazania niż wskazanie obecnie oceniane.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badania pierwotne	
Baruah 2019	Baruah M.P., Kalra S., Comparative Efficacy and Safety Among Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes - Results from a Retrospective Singlecentre Study, <i>Eur Endocrinol.</i> 2019, 15(2):113-118
Bhosle 2022	Bhosle D, Indurkar S, Quadri U, Chandekar B. A Comparative Study of efficacy and safety of different Sodium Glucose Co-transporter 2 (SGLT-2) Inhibitors in the Management of Patients with Type II Diabetes Mellitus, <i>J Assoc Physicians India</i> 2022, 70(6): 11-12
Blonde 2018	Blonde L., Patel C., Bookhart B. i in., A real-world analysis of glycemic control among patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin versus dapagliflozin, <i>Curr Med. Res Opin.</i> 2018, 34(6): 1143-1152
Cavender 2018	Cavender M., Norhammar A., Birkeland K. i in., SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk An Analysis of CVD-REAL, <i>Journal of the american college of cardiology</i> Vol . 71, no. 22, 2018
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, <i>Davies et al. Cardiovasc Diabetol</i> (2017) 16:40
Garcia de Lucas 2018	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
Kosiborod 2017	Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. i in., Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose- Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors)., <i>Circulation.</i> 2017 Jul 18; 136 (3): 249-259
Neal 2015	Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D. i in., CANVAS Trial Collaborative Group. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes, <i>Diabetes Care</i> 2015, 38(3): 403-411
Neal 2017	Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. i in., Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes., <i>N Engl J Med.</i> 2017 Aug 17; 377 (7): 644-657
Russell-Jones 2009	Russell-Jones D., Vaag A., Schmitz O. i in., Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial, <i>Diabetologia</i> (2009) 52: 2046–2055
Schernthaner 2013	Scheen A., Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of Sodium–Glucose Co- Transporter Type 2 (SGLT-2) Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus, <i>Drugs</i> (2015) 75: 33–59
Traina 2014	Traina S., Guthrie R., Slee A., The impact of weight loss on weight-related quality of life and health satisfaction: results from a trial comparing Canagliflozin with sitagliptin in triple therapy among people with type 2 diabetes., <i>Postgrad Med.</i> 2014 May; 126 (3): 7-15
Wilding 2013	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., <i>Int J Clin Pract.</i> 2013 Dec;67 (12): 1267-82
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
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
Young 2021	Young T., Li J., Kang A. i in., Effects of canagliflozin compared with placebo on major adverse cardiovascular and kidney events in patient groups with different baseline levels of HbA1c, disease duration and treatment intensity: results from the CANVAS Program, <i>Diabetologia</i> 2021, 64 (11):2402-2414
UKPDS 1999	King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 1999 Nov;48(5):643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x. PMID: 10594464; PMCID: PMC2014359.

Stratton 2000	Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. <i>BMJ</i> . 2000 Aug 12;321(7258):405-12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405. PMID: 10938048; PMCID: PMC27454.
Opracowania wtórne	
EUnetHTA	EUnetHTA, WP5 Canagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus, Final version, 26 February 2014, 1-408
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
Parveen 2015	Parveen R., Agarwal N., Kaushal N., Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus: systematic review of randomized controlled trials, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 2015, 1-12
Singh 2017	Singh A., Singh R., Spotlight on Canagliflozin 300: Review of its efficacy and an indirect comparison to other SGLT-2 inhibitors and long-acting GLP-1 receptor agonists, <i>Expert Review of Clinical Pharmacology</i> 2017, 1-40
Skeik 2023	Skeik N, Elejla SA, Sethi A, Manunga J, Mirza A. Effects of SGLT2 inhibitors and GLP1-receptor agonists on cardiovascular and limb events in peripheral artery disease: A review. <i>Vasc Med</i> . 2023 Feb;28(1):62-76. doi: 10.1177/1358863X221143811. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36593757 (dostęp tylko do abstraktu)
Täger 2020	Täger T., Atar D., Agewall S. i in., Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials, <i>Heart Fail Rev</i> . 2020 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314085/ https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314085/ (data dostępu: 13.11.2023 r.)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ADA 2023	Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S5/148048/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes (dostęp: 26.10.2023 r.)
ADS 2023	Australian type 2 diabetes glycaemic management algorithm. https://www.diabetessociety.com.au/guideline/australian-type-2-diabetes-glycaemic-management-algorithm-august-2022/ (dostęp: 26.10.2023 r.)
ADA/EASD 2022	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes (dostęp: 26.10.2023 r.)
AWMSG 2015	AWMSG advice superseded by nice guidance (TA390) https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-canagliflozin-invokana-2747/ (dostęp: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
ESC 2023	2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/CVD-and-Diabetes-Guidelines (dostęp: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
G-BA 2020	Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on the Initiation of a Renewed Benefit Assessment – Canagliflozin and Canagliflozin/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: 26.10.2023 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: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
Międzynarodowy panel ekspertów 2021	Li et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline. https://www.bmj.com/content/bmj/373/bmj.n1091.full.pdf (dostęp: 26.10.2023 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: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
NICE 2015/2022	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 26.10.2023 r.)
PTD 2023	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: 26.10.2023 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: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
TLV 2014	https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2014-07-01-invokana-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=Invokana (dostęp: 26.10.2023 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: 26.10.2023 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Invokana	Charakterystyka Produktu Leczniczego Invokana (data aktualizacji: 27.07.2023)
AWA OT.4230.1.2021 Invokana	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7225-1-2021-zlc

14. Załączniki

- Załącznik 1. [Redacted] Analiza problemu decyzyjnego. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- Załącznik 2. [Redacted] Analiza efektywności klinicznej. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- Załącznik 3. [Redacted] Analiza ekonomiczna. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- Załącznik 4. [Redacted] Analiza wpływu na budżet. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r. Wersja 1.2
- Załącznik 5. [Redacted] Odpowiedź na pismo OT.423.0.21.2023.9.AKP z dnia 30.10.2023 r. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 30.10.2023 r.
- Załącznik 6. [Redacted] Odpowiedź na pismo OT.423.0.21.2023.9.AKP z dnia 30.10.2023 r. Invokana® (kanagliflozyna) w leczeniu pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2, w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 14.11.2023 r.