



Rekomendacja nr 137/2023

z dnia 4 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość,

w istniejącej grupie limitowej i wydawanie go z odpłatnością [redacted] w refundacji aptecznej pod warunkiem [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Invokana był objęty refundacją do końca października 2023 roku w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi oraz z HbA1c \geq 7,5%. Aktualna ocena dotyczy ponownego objęcia refundacją wraz z rozszerzeniem wcześniejszych wskazań refundacyjnych kanagliflozyny o możliwość leczenia pacjentów

z cukrzycą typu 2 i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przy poziomie HbA1c $\geq 7\%$.

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto o wyniki badania RCT CANTATA-D2, oceniającego skuteczność kanagliflozyny (KAN) stosowanej z metforminą (MET) i pochodną sulfonamocznika (SU) w porównaniu do terapii trójlekowej SITA (sitagliptyna) + MET + SU. Przeprowadzono również porównanie pośrednie KAN+MET+SU vs InsGLAR (insulina glargine) +MET+SU na podstawie badań CANTATA-MSU oraz Russel-Jones 2023.

W badaniu CANTATA-D2 wykazano istotnie wyższą skuteczność KAN względem SITA dla zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych (pierwszorządowy punkt końcowy), a także zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m², zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało 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. Istotne statystycznie różnice na korzyść KAN odnotowano w zakresie spadku masy ciała względem wartości wyjściowych.

Ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań porównujących kanagliflozynę z terapiami wchodzącymi w skład standardowych terapii trójlekowych w populacji w pełni odpowiadającej populacji wnioskowanej. 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.

W analizie ekonomicznej przeprowadzona analiza kosztów użyteczność wykazała, że stosowanie KAN jest [redacted] niż standardowe terapie trójlekowe.

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, objęcie refundacją produktu Invokana będzie wiązać się ze zwiększeniem wydatków [redacted] z perspektywy płatnika publicznego [redacted]

[redacted] Niepewność powyższych wyników jest związana z przyjętymi założeniami dotyczącymi liczebności populacji pacjentów.

[redacted]

Przedmiot wniosku

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

- Invokana, Canagliflozinum, tabletki powlekane, 100 mg, 30 tabl., GTIN: 05909991096106, cena zbytu netto: [redacted]

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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [] w aptece na receptę, w istniejącej grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny.

[]

Problem zdrowotny

Cukrzyca (kod ICD- 10: E11) to grupa chorób metabolicznych, charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Nieleczona cukrzyca 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.

Wg danych NFZ w latach 2014–2021 cukrzycę typu 2 rozpoznano u 3 612 142 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne, u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, zalecają zastosowanie inhibitorów SGLT2 (w tym kanagliflozyny) i/lub agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) niezależnie od poziomu HbA1c.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie w leczeniu cukrzycy finansowane są: inhibitory α -glukozydazy, flozyny, antagoniści GLP-1, inhibitory DPP-4, pochodne sulfonilomocznika, biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym, hormony trzustki, insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich oraz długodziałające analogi insuliny.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii (KAN) wskazał co najmniej 3-lekowe terapie z zastosowaniem następujących leków, tj: metformina, pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon), insuliny bazowe (insulina NPH, glargine, detemir), inhibitory DPP-4 (sitagliptyna, saksagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, alogliptyna)

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

Obecnie trwa proces refundacyjny dla leków Jardiance (empagliflozyna) oraz Forxiga (dapagliflozyna), które w przypadku zmiany wskazań refundacyjnych (ujednoczenie w zakresie poziomu HbA1c) będą stanowiły potencjalny komparator dla produktu leczniczego Invokana.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 wydalanie glukozy z moczem (UGE), co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Invokana jest wskazana 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 refundacyjne produktu leczniczego Invokana (kanagliflozyna) zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono:

- CANTATA-D2 – wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, obejmującego dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stężeniem HbA1C między 7,0% a 10,5%, leczonych metforminą (MET) i pochodną sulfonomocznika (SU). Do badania włączono 377 pacjentów stosujących KAN (300 mg)+MET+SU oraz 378 pacjentów stosujących SITA+MET+SU. Okres obserwacji to 52 tygodnie (etap *run-in*: 2 tyg., etap główny: 52 tyg., dodatkowy okres obserwacji: 4 tyg.);
- CANTATA-MSU – wieloośrodkowe, randomizowane trzypięciodzielne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem. Do badania włączono 469 pacjentów z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ do $\leq 10,5\%$) przy maksymalnych lub prawie maksymalnych skutecznych dawkach MET i SU, w tym 157 pacjentów do grupy KAN (100 mg) + MET + SU oraz po 156 do grup KAN (300 mg) + MET + SU i PLC + MET + SU. Okres obserwacji wynosił 52 tygodnie (etap *run-in*: 2 tyg., etap główny: 26 tyg., etap przedłużony: 26 tyg.);
- SITA-CANA – wieloośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne badanie, do którego włączono 50 pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2, umiarkowaną (HbA1c 7,5–8,4%) lub słabą (HbA1c 8,5–9,5%) kontrolą glikemii, leczonych wcześniej sitagliptyną w połączeniu z metforminą i/lub gliklazydem (GLIK), u których zastosowano KAN+MET i/lub +GLIK. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni;
- Russel-Jones 2009 - wieloośrodkowe, randomizowane otwarte, trzypięciodzielne badanie kliniczne III fazy z zaślepieniem, obejmujące pacjentów z cukrzycą typu 2 z stężeniem HbA1c 7,5-10,0% przy monoterapii doustnym lekiem obniżającym stężenie glukozy (OGLA) lub 7,0-10,0% przy terapii skojarzonej OGLA. Do badania włączono 576 pacjentów, w tym 230 do grupy LIR + MET + SU, 232 do grupy InsGLAR + MET + SU oraz 114 do grupy PLC + MET + SU. Maksymalny okres obserwacji wynosił 36 tyg.

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

Ponadto w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki programu badawczego CANVAS (Neal 2017), w którym uczestniczyli chorzy na cukrzycę typu 2, u których odnotowano podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. 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).

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach CANTATA-D2, CANTATA-MSU oraz w programie CANVAS w zakresie wszystkich ocenianych domenach zostało ocenione na niskie. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Russel-Jones 2009 w domenach „Zaślepienie badaczy i pacjentów” oraz „Zaślepienie oceny efektów” określono jako wysokie, w pozostałych domenach ryzyko zostało ocenione na niskie. Ryzyko błędu w publikacjach Davies 2017a oraz Wilding 2015 w domenach „Utajenie kodu randomizacji” i „Niekompletne dane nt. efektów” zostały ocenione jako niemożliwe do określenia, dla pozostałych elementów ryzyko uznano za niskie.

Skuteczność

Porównanie bezpośrednie KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU (CANTATA-D2)

W populacji mITT (ang. *modified intention-to-treat*) różnice istotne statystycznie na korzyść pacjentów stosujących KAN w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET i SU w porównaniu do grupy otrzymującej SITA w terapii trójlekowej w skojarzeniu z MET i SU odnotowano w odniesieniu do:

- zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych [%] – LSMD=-0,37 (95%CI: -0,50; -0,25) (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
- zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych [mmol/mol] – LSMD=-4,0 (95%CI: -5,5; -2,7) (potwierdzono hipotezę *non-inferiority*);
- częstości występowania docelowego stężenia HbA1c >7% - OR=1,66 (95%CI: 1,24; 2,23);
- uzyskania dobrej kontroli glikemii (HbA1c <8,0%) - OR=2,92 (95%CI: 2,04; 4,18);
- uzyskania słabej kontroli glikemii (HbA1c > 9,0%) – OR=0,21 (95%CI: 0,09; 0,47).

Dla drugorzędowych punktów końcowych istotne statystycznie zmiany na korzyść KAN zaobserwowano w zakresie m.in.: zmiany stężenia FPG, zmiany masy ciała, zwiększenia odsetka pacjentów z BMI ≤30 kg/m², zmiany wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi.

Nie odnotowano różnic IS pomiędzy grupami dla zmiany stężenia HbA1c względem wartości początkowych w podgrupach pacjentów oraz w częstości występowania poprawy lub braku poprawy wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite oceniającego jakość życia zależną od masy ciała.

Porównanie pośrednie KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU (CANTATA-MSU, Russel Jones 2009)

Porównanie pośrednie przeprowadzone na podstawie danych z badań CANTATA-MSU i Russel Jones 2009 wykazało istotną statystycznie większą średnią zmianę masy ciała na korzyść stosujących KAN w skojarzeniu z MET i SU w porównaniu do grupy stosującej terapię InsGLAR + MET + SU:

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

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do średniej zmiany stężenia HbA1c oraz częstości występowania wśród chorych docelowego stężenia HbA1c wynoszącego poniżej 7,0% po 26. tygodniach terapii.

Analizy post-hoc Davies 2017a oraz Wilding 2015

W badaniach odnotowano różnice na korzyść KAN 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. Istotne 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).

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

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie KAN + MET + SU vs SITA + MET + SU (CANTATA-D2)

W badaniu CANTATA-D2 w grupie KAN odnotowano dwa zgony, natomiast w grupie SITA nie odnotowano żadnego zgonu (wynik nieistotny statystycznie).

W grupie stosującej KAN 300 w porównaniu z SITA w terapii dodanej do MET + SU zaobserwowano IS większe ryzyko wystąpienia:

- grzybicy narządów płciowych – RR=5,64 (95%CI: 2,70; 11,80);
- zakażeń grzybiczych pochwy i sromu – RR=3,56 (95%CI: 1,59; 7,98);
- grzybicy narządów płciowych mężczyzn – RR=19,73 (95%CI: 2,67; 146,08).

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.

Porównanie pośrednie KAN + MET + SU vs InsGLAR + MET + SU (CANTATA-MSU, Russel Jones 2009)

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:

- epizodów hipoglikemii o niewielkim nasileniu oraz epizodów hipoglikemii o ciężkim stopniu nasilenia;
- zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zakażeń dróg moczowych.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Projekt CANVAS

W badaniu odnotowano istotnie statystycznie różnice w zakresie:

na korzyść KAN w porównaniu do PLC

- czasu do pierwszego wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *Major Adverse Cardiovascular Events*) - HR=0,86 (95% CI: 0,75; 0,97);
- częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych - HR = 0,93 (95% CI: 0,87; 1,00);

na niekorzyść KAN w porównaniu do PLC

- częstość występowania złamańiskoenergetycznych (KAN: 11,58 vs PLC: 9,17 chorych na 1 000 pacjento-lat);
- ryzyka amputacji palców/ stóp/ kończyn (KAN: 6,30 vs PLC: 3,37 chorych na 1 000 pacjento-lat).

Nie odnotowano różnic IS między grupami w ryzyku zgonu z dowolnej przyczyny.

Badanie CVD-REAL

W badaniu obserwacyjnym CVD-REAL (Cavender 2018) 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 leków obniżających stężenie glukozy (GLD).

ChPL Invokana

Bardzo często występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) są: kandydoza sromu i pochwy, hipoglikemia w skojarzeniu z insuliną lub sulfonilomocznikiem.

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to: zapalenie żołądki lub zapalenie żołądki 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.

ADRReports

Zgodnie z danymi ADRReports u chorych leczonych Invokana najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi 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).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono:

- analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań:
 - KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA;
 - KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU;
 - KAN100+MET+SU vs INS+MET+SU;
 - KAN300+MET+SU vs INS+MET+SU
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównań:
 - KAN (średnia ważona dawka) vs DAP;
 - KAN (średnia ważona dawka) vs EMP.

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (ok. 43-letni) dla CUA oraz 5-letni dla CMA.

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

Uwzględniono koszty doustnych leków przeciw cukrzycowych (w tym koszty wnioskowanego leku), koszty insuliny, koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi, koszty leczenia powikłań cukrzycowych.

Zgodnie z oszacowaniami CUA wnioskodawcy stosowanie Invokana jako terapii dodanej do terapii dwulekowej w miejsce terapii: PLC+MET+SITA, SITA+MET+SU, INS+MET+SU, INS+MET+SU jest

Oszacowany ICUR z perspektywy płatnika wyniósł:

dla porównania KAN+MET+SITA vs PLC+MET+SITA

[redacted]

[redacted]

dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU

[redacted]

[redacted]

dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU

[redacted]

[redacted]

dla porównania KAN300+MET+SU vs SITA+MET+SU

Przy oszacowanej wartości ICUR, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu z perspektywy wspólnej wynosi:

- KAN (w miejsce PLC+MET+SITA):
- KAN300 (w miejsce SITA+MET+SU):
- KAN100 (w miejsce INS+MET+SU):
- KAN300 (w miejsce INS+MET+SU):

Zgodnie z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów stosowanie KAN (średnia dawka ważona) jest:

dla porównania KAN vs DAP

- z perspektywy płatnika od DAP
- z perspektywy wspólnej od DAP

dla porównania KAN vs EMP

- od EMP
 - o z perspektywy płatnika różnica kosztów wynosi
 - o z perspektywy wspólnej różnica kosztów wynosi

Cena progowa dla porównania:

- KAN vs DAP wynosi z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej
- KAN vs EMP wynosi z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem dapagliflozyny oraz empagliflozyny

[Redacted content]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

[REDAKTOWANE]

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia analizy klinicznej, które również przekładają się na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)

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

Zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych (w tym koszty leku Invokana), koszty insuliny, koszty pasków do oznaczania glukozy we krwi.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku;
- [redacted] pacjentów w II roku;
- [redacted] pacjentów w III roku.

Różnica w liczebności populacji między scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym wynosi:

- [redacted] pacjentów w I roku;
- [redacted] pacjentów w II roku;
- [redacted] pacjentów w III roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Invokana może wiązać się ze [redacted] wydatków o:

z perspektywy NFZ

- bez uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - [redacted] w III roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - [redacted] w III roku refundacji;

z perspektywy wspólnej

- bez uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - [redacted] w III roku refundacji;
- z uwzględnieniem RSS:
 - [redacted] w I roku refundacji;
 - [redacted] w II roku refundacji;
 - [redacted] w III roku refundacji.

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wydatki płatnika publicznego mają warianty, w których przyjęto:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, u której oceniany lek będzie stosowany. Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z okresu sprzed rozpoczęcia refundacji flozyn, tj. kanagliflozyny, dapagliflozyny, empagliflozyny, co wpływa na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań. Niemniej jednak oszacowania wnioskodawcy [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDAKTOWANE]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie polegające [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (PTD 2023, ESC 2023, ADA 2023, ADS 2023, ADA/EASD 2022, NICE 2015/2022, Międzynarodowy panel ekspertów 2021).

Odnalezione wytyczne rekomendują zastosowanie u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym (ASCVD), niewydolnością 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.

W wytycznych ADA 2023 wskazano, 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (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 rekomendacjach nie zawężano zalecenia do pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, ani do określonego poziomu HbA1c). Jedynie HAS wydała dodatkową rekomendację dla pacjentów z współwystępującą przewlekłą chorobą nerek.

W pozytywnych rekomendacjach podkreślano 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Invokana

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.09.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1606.2023.5.EBI), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: 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; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) we wskazaniu cukrzyca typu 2;
2. Raport nr OT.423.0.21.2023 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 15 listopada 2023 r.