



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 136/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku
w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna)
we wskazaniu cukrzyca typu 2

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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 \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.*

Jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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

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

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

Kanagliflozyna jest doustnym czynnym inhibitorem SGLT-2 i należy do grupy leków hipoglikemizujących o tym samym mechanizmie działania tzw. flozyn. Poprzez hamowanie SGLT-2, flozyny zmniejszą reabsorpcję przesączonej glukozy i zmniejszą próg nerkowy dla glukozy (RTG) i w ten sposób zwiększają UGE, co skutkuje u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszeniem podwyższonego stężenia glukozy w tym niezależnym od insuliny mechanizmie.

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.

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.)

Aktualnie kanagliflozyna nie jest refundowana w żadnym wskazaniu, a obecny wniosek dotyczy zmiany wartości HbA1c kwalifikującej do refundacji z \geq 7,5% na \geq 7%.

W październiku 2023 r. procedowany przez Agencję był również wniosek o rozszerzenie wskazania dla dapagliflozyny (BIP Agencji nr 105/2023¹). Wnioskowane rozszerzenie wskazania obejmowało zmianę w zakresie wartości HbA1c z \geq 7,5% na \geq 7,0%. Rada Przejrzystości w październiku 2023 r. wydała

¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/8205-zlecenie-105-2023> [data dostępu: 26.10.2023 r.]

pozytywną decyzję refundacyjną dla dapagliflozyny z uwagi na korzyści kliniczne, potwierdzone przez aktualne wytyczne towarzystw.

Dowody naukowe

W opinii Rady Przejrzystości z 2021 r. dotyczącej leku Invokana we wskazaniu leczenia pacjentów dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 ($HbA1c \geq 7,5\%$), w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny 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 oraz w celu przeprowadzenia porównania pośredniego KAN + MET + SU względem InsGLAR + MET + SU 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 związku z powyższym, wyniki badań CANTATA-SU i Bataineh 2019 nie zostały uwzględnione w niniejszej opinii.

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.

Odnalezione w wyniku przeglądu badania wtórne dotyczyły oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwhiperglykemicznych, 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.

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).

Pierwszorzędowym 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 pierwszorzędowego 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 drugorzędowego 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 złamańiskoenergetycznych 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.

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. 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.

Ograniczeniem analizy dla oceny wnioskowanej zmiany wskazania jest fakt, że 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.

Wytyczne kliniczne

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.

Problem ekonomiczny



Przy założeniu, że dapagliflozyna i empagliflozyna będą refundowane w identycznym wskazaniu, roczny wpływ na budżet płatnika będzie się wynosił ok. 2 mln zł w wariancie z RSS.

Główne argumenty decyzji

- 1. Stosowanie kanagliflozyny u chorych na cukrzycę typu II, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym, niewydolność serca lub u których istnieją wskaźniki wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, przynoszą korzyści kliniczne niezależnie od poziomu HbA1c.*
- 2. Lek, po uwzględnieniu proponowanego RSS, jest efektywny kosztowo z perspektywy płatnika i wspólnej w każdym z analizowanych scenariuszy.*
- 3. Wszystkie flozyny charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej numer opracowania 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”; data ukończenia raportu 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