



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 129/2018 z dnia 10 grudnia 2018 roku

w sprawie oceny leku Invokana (kanagliflozyna) 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

*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.*



#### Uzasadnienie

##### Problem decyzyjny

*Cukrzyca to choroba metaboliczna, charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania lub osłabienia działania insuliny. Cukrzyca typu 2 polega na oporności tkanek na działanie insuliny (insulinooporność). W Polsce na cukrzycę choruje ok 9% populacji między 20 a 79r.ż. (w 90-95% przypadków jest to cukrzyca typu 2). Najpoważniejszym powikłaniem choroby jest uszkodzenie różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Podstawą leczenia cukrzycy typu 2 są: dieta i ćwiczenia fizyczne oraz metformina (MET). W razie nieskuteczności, wytyczne American Diabetes Association (ADA) i europejskie z 2018 r. zalecają dołączenie inhibitora transportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT-2) lub agonisty receptora peptydu glukagonopodobnego (GLP-1). W następnej kolejności stosuje się terapię trzema ww lekami., a w razie ich nieskuteczności dołączyć lek z innej grupy terapeutycznej: inhibitory alfa glukozydazy. pochodne sulfonilomocznika (SU), glinidy, inhibitory dipeptydylopeptydazy (DPP-4), agoniści receptora PPAR-*



γ. Jeżeli omawiane leczenie jest nieskuteczne, stosuje się insuliny. Pochodne sulfonylomocznika powinno się stosować wyjątkowo, ponieważ zwiększają powikłania sercowo-naczyniowe i predysponują do wystąpienia nagłej śmierci sercowej.

#### Dowody naukowe

Wyniki badań klinicznych wysokiej jakości, dowodzą co najmniej podobnej skuteczności kanagliflozyny (KAN), w porównaniu z komparatorami, w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych. Lek działa silnie hipoglikemicznie, obniża ciśnienie i masę ciała, poprzez zwiększenie wydalania sodu przez nerki. Zmniejsza też liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z cukrzycą typu 2.

Terapia dwulekowa KAN + MET vs. SU + MET w ciągu 1-2 lat wykazywała porównywalną skuteczność w odniesieniu stężenia HbA1c, ale była istotnie lepsza w odniesieniu do 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.

Wyniki porównania pośredniego terapii trójlekowej KAN+MET+SU vs Insulina (GLARGINE) + MET+SU wskazują na podobną efektywność w zakresie zmiany stężenia HbA1c, częstości hipoglikemii i działań niepożądanych (także zakażeń układu moczowego) po 26 tygodniach leczenia.

W badaniu CANVAS odnotowano istotnie statystycznie rzadsze występowanie pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego, jakim była ocena ryzyka wystąpienia zgonu z powodów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka wystąpienia zawału serca i udaru, nie prowadzących do zgonu, wśród chorych stosujących KAN niż w grupie PLC.

U leczonych KAN częściej występowały: zakażenia układu moczowo-płciowego, zwłaszcza grzybice u kobiet, hipotensje i odwodnienie. Częstość występowania złamańiskoenergetycznych była większa w grupie KAN niż w grupie PLC. Komunikat FDA z 05/2017 r. wskazuje na wyniki projektu CANVAS (badania CANVAS i CANVAS-R), które wykazały iż KAN u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje zwiększone ryzyko amputacji nóg i stóp, ale dotyczy to ułamka procenta pacjentów.

#### Problem ekonomiczny

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują na dużą niepewność w odniesieniu do opłacalności kosztowej terapii.

Lek jest bardzo drogi i obciążenie płatnika publicznego będzie sięgać milionów złotych.

Jednocześnie duże wątpliwości budzi szacowana przez wnioskodawcę populacji,

*która otrzymywałyby ten lek na kilkadziesiąt tysięcy, podczas gdy w rzeczywistości może ona przekraczać milion chorych.*

*Zastrzeżenie budzi wystąpienie wnioskodawcy o refundację tylko tabl 100 mg (w 2014 r wnioskowano o 100 i 300 mg). Prawdopodobnie, większość chorych będzie wymagać 2 lub 3 tabl dziennie, co może znacznie podwyższyć koszty leczenia.*

#### Główne argumenty decyzji

*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.*

*Odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 2 rekomendacje negatywne, z uwagi na wysoki koszt leczenia.*

#### Uwagi Rady

*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).*

#### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4330.19.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Invokana (kanagliflozyna) 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”. Data ukończenia: 28.11.2018.

## 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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