



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.  
w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu:  
„Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 [redacted]”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 [redacted]

#### Uzasadnienie

Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonylomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu non-inferiority). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczebności chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonylomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znamienne większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.



## Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.06.2013 Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM 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. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) 10 mg tabletki powlekane, 30 tabl., kod EAN13: 5909990975884 we wskazaniu „leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2

## Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGLar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z NPH.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dapagliflozyna jest bardzo silnym ( $K_i$ : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kotransportera 2 glukozy sodowej (SGLT2).

SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach, z jednoczesnym brakiem tego typu ekspresji w ponad 70 innych rodzajach tkanek, (m.in. w wątrobie, tkance mięśniowej, tkance tłuszczowej, piersiach, pęcherzu moczowym i mózgu). SGLT2 jest głównym transporterem odpowiedzialnym za wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej do krwi. W przebiegu cukrzycy typu 2 cały czas odbywa się w nerkach proces wchłaniania zwrotnego glukozy, pomimo istniejącej hiperglikemii. Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny.

## Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 i brakiem kontroli glikemii w trakcie monoterapii metforminą należą:

- pochodne sulfonilomocznika jako terapia dodana do metforminy;
- leki inkretynowe: inhibitory peptydazy dipeptydowej IV jako terapia dodana do metforminy oraz leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 jako terapia dodana do metforminy;
- inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić: pochodne sulfonilomocznika i inhibitory alfa-glukozydazy.

### **Skuteczność kliniczna**

#### Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 2 RCT III fazy, z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z placebo i metforminą, u pacjentów z cukrzycą typu 2 z brakiem kontroli glikemii w czasie monoterapii metforminą – Bailey 2010, Bailey 2013 i Bolinder 2012. Bailey 2010/2013 i Bolinder 2012 są badaniami typu superiority.

W analizie klinicznej wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c), chorzy z zawartością HbA1c < 7%, chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 24. tygodniu leczenia, zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG), zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała  $\geq$  5%, zmiana obwodu talii, zmiana całkowitej masy tkanki tłuszczowej, zmiana całkowitej masy tkanki beztłuszczowej, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: hipoglikemia, gęstość mineralna kości i jakość życia (na podstawie kwestionariusza EQ-5D i EQ-5D VAS).

#### Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Do analizy włączono 1 RCT III fazy z podwójnym zaślepieniem, porównujące dapagliflozynę dodaną do metforminy z pochodną sulfonilomocznika (glipizydem) i metforminą, u chorych z cukrzycą typu 2, u których monoterapia metforminą nie zapewniała odpowiedniej kontroli glikemii – Nauck 2011. Do analizy włączono również 3 doniesienia konferencyjne Del Prato 2010, Langkilde 2012 i Nauck 2011a, w których zawarto wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (104 tygodni). Nauck 2011 jest badaniem typu non-inferiority.

W analizie klinicznej wykazano IS różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (wynik na podstawie abstraktu w 104 tygodniowym okresie obserwacji), chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu, hipoglikemia, zmiana masy ciała, odsetek chorych z redukcją masy ciała  $\geq$  5%, zmiana obwodu talii, zakończenie leczenia z powodu braku kontroli glikemii, odsetek chorych uzyskujących jednocześnie kontrolę glikemii, zmniejszenie masy ciała oraz brak hipoglikemii.

W analizie klinicznej wykazano IS różnice na nie korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących punktów końcowych: chorzy z zawartością HbA1c < 6,5% w 52 tygodniu leczenia.

Nie wykazano IS różnic między analizowanymi interwencjami odnośnie częstości występowania następujących punktów końcowych: zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c (w 52 tygodniu leczenia), chorzy z zawartością HbA1c < 7% w 52 tygodniu leczenia, zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG).

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej technologii.

## **Bezpieczeństwo stosowania**

### Dapagliflozyna vs placebo (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi występującymi IS częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą niż w grupie leczonej samą metforminą były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg płciowych (w 102 tygodniu leczenia na podstawie badania Bailey 2013).

Wykazano IS różnice na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą niż w grupie leczonej samą metforminą w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: kaszel, zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego krwi mierzonego w pozycji siedzącej w 24 tygodniu.

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, ból głowy, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie śluzówki nosa i gardła, grypa, zapalenie płuc, dławica piersiowa, nadciśnienie tętnicze, biegunka, zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza, ból pleców, ból stawów, złamania kości, zgon, niedociśnienie tętnicze, zmiany tętna, zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bailey 2010) .zmiany skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi (na podstawie badania Bolinder 2012), zakażenie dróg płciowych w 24-tygodniu.

### Dapagliflozyna vs pochodne sulfonilomocznika [glipizyd] (w skojarzeniu z metforminą)

Działaniami niepożądanymi występującymi IS częściej w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy były: zdarzenia wskazujące na zakażenie dróg moczowych (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia), obniżenia klirensu kreatyniny, kandydozy sromu i pochwy, zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, zakażenie dróg moczowych.

Wykazano IS różnice na korzyść w grupie pacjentów leczonych dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: zawroty głowy, zmiana ciśnienia tętniczego krwi skurczowego i rozkurczowego w pozycji siedzącej (na podstawie badania Nauck 2011, w 52 tyg. leczenia)

Nie wykazano IS różnicy w występowaniu działań niepożądanych takich jak: jakichkolwiek działania niepożądane, jakiekolwiek działania niepożądane związane z leczeniem, poważne działania niepożądane, poważne działania niepożądane związane z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych, zgon, niedociśnienie tętnicze, odwodnienia i hipowolemia, upośledzenie czynności lub niewydolność nerek, zmiana tętna serca w pozycji siedzącej.

## **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



## **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

|            |            |
|------------|------------|
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] |

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Żadna z odnalezionych rekomendacji klinicznych nie odnosiła się do zastosowania preparatu Forxiga w leczeniu cukrzycy typu 2.

Odnaleziono pięć rekomendacji dotyczących finansowania pozytywnych z ograniczeniami (PBAC 2013, SMC 2012, MTRAC 2012, NICE 2013, IRF, 2013). Ograniczenia dotyczyły zawężenia wskazań rejestracyjnych, do stosowania preparatu Forxiga w skojarzeniu z metforminą.

**Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**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, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4350-14/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga 10mg (dapagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, sierpień 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperckie przedstawione na posiedzeniu w dniu 26 sierpnia 2013r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z O.O.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. Nr 112, poz. 1198 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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.