



Ministerstwo Zdrowia  
ul. Miodowa 15  
00-952 Warszawa

Szanowny Pan Minister Zdrowia  
Adam Niedzielski

Warszawa, 26.02.2021

**dotyczy: uzupełnienie wniosku o refundację leku Invokana® na podstawie Wezwania nr PLR.4500.1145.2020.8.AZ**

*Szanowny Panie Ministrze,*

W ślad za Wezwaniem z dnia 05.02.2021 r. nr **PLR.4500.1145.2020.8.AZ** w sprawie niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego leku Invokana, Canagliflozinum, tabletki powlekane, 100 mg, 30, tabl.; kod EAN 05909991096106 względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia, w imieniu Wnioskodawcy przedstawiam uzupełnienia do analiz oraz wyjaśnienie dotyczące zakresu przeprowadzonych zmian.

#### WYJAŚNIENIE

*Uwaga AOTMiT*

*I.1. Interwencja wskazana we wniosku to kanagliflozyna (KAN) w terapii skojarzonej z innymi lekami zmniejszającymi glikemię z wyłączeniem insuliny. W AKL wnioskodawcy w kryteriach selekcji do przeglądu uwzględniono natomiast wyłącznie kanagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z metforminą (KAN+MET) lub metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (KAN+MET+SU). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, w tym PTD 20201 i AACE/ACE 20202 możliwe do zastosowania w terapii dwulekowej – oprócz metforminy – są m.in. pochodne sulfonilomocznika, refundowane w przedmiotowym wskazaniu. W związku z tym terapia skojarzona KAN+SU również powinna zostać uwzględniona w analizach wnioskodawcy.*

Odpowiedź: kwestia ta jest omówiona szczegółowo w Analizie problemu decyzyjnego (APD). W rozdziale 3.7.2 APD dokładnie przeanalizowano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. **Według danych NFZ spośród dorosłych przyjmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy w 2018 r., najwięcej chorych (2,1 mln) realizowało recepty na metforminę (MET). Spośród 2,1 mln dorosłych chorych, którzy w 2018 r. realizowali recepty na leki z metforminą 57% leczących się nie realizowało recepty na leki z innymi substancjami czynnymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.** Pozostali, poza metforminą, realizowali recepty na: leki z grupy pochodne sulfonilomocznika (SU) - 24,7% chorych, insulinę - 12% i około 0,5% akarbozę [NFZ 2019].

Podobne wnioski wynikają z analizy praktyki klinicznej dot. farmakoterapii cukrzycy w Polsce przeprowadzonej w latach 2006-2009 w ramach pilotażowego projektu Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce. Jak wykazano w Rejestrze, najczęściej stosowanym lekiem w terapii cukrzycy typu 2 była MET – stosowana w różnych schematach u ok. 62% chorych [Witek 2012].

**Jak podkreślono w Analizie problemu decyzyjnego wnioskowana interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych skojarzeń. Dlatego też wskazano iż KAN stosowana będzie w ramach terapii dwulekowej z MET a w przypadku terapii trójlekowej z MET + SU. Należy podkreślić iż takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT we wniosku składanym dla leku Invokana® w 2018 roku, który dotyczył wskazania refundowanego o tym samym brzmieniu jak obecnie rozpatrywane.**

*Uwaga AOTMiT*

*I.2 Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W związku z tym, do grona komparatorów dla terapii trójlekowej z kanagliflozyną należy dołączyć skojarzenie metforminy z insuliną bazową, które jest zalecane przez wytyczne opisane w rozdz. 3.7.1 analizy problemu decyzyjnego (APD) wnioskodawcy, na tym samym etapie leczenia cukrzycy typu 2 co oceniana interwencja trójlekowa z KAN.*

Odpowiedź: uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego. Wskazano iż spośród schematów terapeutycznych zalecanych w wytycznych klinicznych, niezasadne jest wskazanie jako komparatora dla KAN leczenia insuliną + MET (lub innym lekiem przeciwcukrzycowym). Należy zwrócić uwagę, iż w przypadku chęci zmiany terapii lek przeciwcukrzycowy + insulina w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii dwulekowej konieczna byłaby zamiana insuliny na lek doustny **a w przypadku zastosowania KAN w ramach terapii trójlekowej, konieczna byłaby zamiana insuliny na 2 dodatkowe leki doustne. Wiąże się to z większą modyfikacją terapii chorego** (niż w przypadku chęci kontynuacji terapii MET i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub kontynuacją terapii MET + SU i zastosowaniem innego niż dotychczas leku doustnego lub insuliny).

W związku z powyższym stwierdzono, że komparatorami dla kanagliflozyny stosowanej w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- dla terapii dwulekowej KAN + MET – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika, inhibitorami DPP-4, agonistami receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistą PPAR-γ;
- dla terapii trójlekowej KAN + MET + SU – metformina w skojarzeniu z pochodnymi sulfonylomocznika oraz z akarbozą lub insuliną bazową lub metformina w skojarzeniu z 2

lekami z grupy: pochodnych sulfonylomocznika, inhibitorów DPP-4, agonistów receptora GLP-1, innymi niż KAN inhibitorami SGLT-2 lub agonistów receptora PPAR- $\gamma$ .

Powyższy wybór komparatorów jest zgodny z najnowszymi wytycznymi (w tym wytycznymi PTD) i obecną praktyką kliniczną w Polsce. Został on także zaakceptowany przez AOTMiT w przypadku poprzednich wniosków składanych dla leku Invokana® w 2018 w tak samo brzmiącym wskazaniu i w 2014 roku [AOTMiT 2018, AOTMiT 2014].

*Uwaga AOTMiT*

*1.3 Przyjęte uproszczenia związane z doбором komparatorów w rozdz. 2.5.2 analizy wpływu na budżet (BIA) mogą wpłynąć na zaniżenie liczebności populacji docelowej. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi po terapii SU, chory może zastosować nie tylko schemat INS+SU, ale także schemat KAN+SU. Z kolei po terapii MET, chory może stosować KAN+MET, odbierając tym samym udziały schematowi AKA+MET. Ponadto po terapii AKA+MET chory może stosować także terapię KAN+AKA+MET+, a po terapii MET+SU możliwe jest zastosowanie schematu MET+SU+AKA. W analizach powinny być uwzględnione wszystkie możliwe ścieżki terapeutyczne.*

Odpowiedź: W drodze wyboru komparatorów podkreślono, że wnioskowana interwencja została zawężona do najczęściej stosowanych schematów leczenia, dlatego też przyjęto, iż w ramach terapii dwulekowej KAN stosowana będzie z MET. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi opisanymi w Analizie problemu decyzyjnego, w sytuacji gdy monoterapia razem z dietą i ćwiczeniami nie zapewniają właściwej kontroli glikemii, można zastosować dwulekowe schematy leczenia oparte przede wszystkim na metforminie w terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (w tym inhibitorami SGLT-2, do których zalicza się kanagliflozyna). Co więcej, zgodnie z algorytmem farmakoterapii cukrzycy typu 2 z Wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2020 r. każdy schemat leczenia możliwy do zastosowania na etapie dwulekowych terapii nieinsulinowych obejmuje metforminę. W związku z powyższym w niniejszej analizie leczenie skojarzone KAN+SU nie zostało ujęte w oszacowaniach populacyjnych.

Leczenie skojarzone AKA+MET nie zostało ujęte w algorytmie farmakoterapii cukrzycy typu 2 w Wytycznych PTD 2020, a poza tym zgodnie z danymi z Raportu NFZ w 2018 r. udziały tego schematu w leczeniu cukrzycy były pomijalnie małe (ok. 0,4%). W związku z tym potencjalne rozpatrywanie przejmowania udziałów od tej terapii bądź od schematów następujących po niej miałyby znikomy wpływ na wyniki analizy.

Należy także zauważyć, że w ramach przedłożonej analizy wpływu na budżet uwzględniono fakt, iż po terapii MET+SU możliwe jest zastosowanie schematu MET+SU+AKA. Co więcej, w scenariuszu nowym przyjęto, iż po niepowodzeniu leczenia skojarzonego MET+SU schemat KAN+MET+SU będzie odbierał udziały rynkowe od terapii MET+SU+AKA oraz MET+SU+INS, zaś po niepowodzeniu leczenia MET schemat KAN+MET będzie odbierał udziały rynkowe od terapii MET+SU. Takie podejście zostało zaakceptowane przez AOTMiT we wniosku refundacyjnym dla leku Invokana® w 2018 roku, który dotyczył wskazania refundowanego o tym samym brzmieniu jak obecnie rozpatrywane.

*Uwaga AOTMiT*

*II.4a Pominięto następujące wytyczne kliniczne: WHO 2020, ADA EASD 2019, ESC/EASD 2019.*

Odpowiedź: W Analizie problemu decyzyjnego przedstawiono 7 dokumentów dotyczących wytycznych zagranicznych organizacji oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2.

Należy zauważyć iż uwzględniono nowsze wytyczne ADA z 2020 roku [American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes, Diabetes Care 2020, volume 43 issue Supplement 1, [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1)]. Jednak zgodnie z prośbą dodano do APD opis wytycznych ADA/EASD 2019.

Wytyczne ESC zostały opracowane w celu przygotowania zaleceń dotyczących postępowania i zapobiegania chorobom układu krążenia u osób z cukrzycą i osób zagrożonych jej rozwojem. Tymczasem populacja docelowa rozpatrywana w niniejszym wniosku nie jest zawężona do chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Wskazany dokument WHO w opinii analityków nie stanowi klasycznych wytycznych klinicznych opracowanych przez panel ekspertów (ang. guidelines).

*Uwaga AOTMiT*

*II.4b Nie przedstawiono danych z raportu EUnetHTA 2014 dotyczących jakości życia: EQ-5D-3L oraz EQ-5D-5L. Należy zaznaczyć, że w raporcie EUnetHTA 2014 zawarto wyniki z badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego w AKL wnioskodawcy. Raport ten jest również jedynym źródłem danych dotyczących jakości życia spełniającym kryteria włączenia do analizy.*

Odpowiedź: Raport EUnetHTA 2014 jest uwzględniony w Analizie klinicznej (AKL) Wnioskodawcy w ramach opracowań wtórnych. W rozdziale 7.5 AKL został on szczegółowo opisany. Przedstawiono także dane z tego raportu dotyczące oceny jakości życia. Opis ten zacytowano poniżej.

*„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. W odniesieniu do ogólnej jakości życia związanej ze stanem zdrowia opisywanej za pomocą wyniku dla komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36 (kwestionariusz oceny jakości życia (wersja skrócona)), nie wykazano zmian po 52 tygodniach terapii. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,0; 0,8 i 0,4 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 1,2; 1,7 i 0,9. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,9 i -0,1 pkt. Również w zakresie sumarycznego wyniku dla komponentu psychicznego kwestionariusza SF-36 nie wykazano zmiany po 52 tygodniach leczenia. Dla terapii dwulekowej z MET, średnia zmiana wyniku dla KAN 100 mg, KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 0,6; -0,1 i 1,0 pkt a dla KAN w dawce 100 mg, KAN 300 mg i GLI wynosiła 0,7;*

1,1 i 0,2. Dla terapii trójlekowej (z MET i SU) wykazano, że średnia zmiana wyniku dla KAN 300 mg i SITA 100 mg wynosiła 1,1 i -0,4 pkt.”

*Uwaga AOTMiT*

III.5. W AKL z przeglądu systematycznego wykluczono publikację Traina 2014. Powodem wykluczenia była niewłaściwa metodyka: Brak wyników w podziale na grupę badaną i kontrolną (AKL wnioskodawcy, s. 506). W powyższej publikacji istotnie nie przedstawiono wyników dla większości parametrów w podziałach na grupy, jednak w tabelach 1, 3 oraz 5 przedstawiono wyniki odpowiednio dla IWQOL-Lite, CHES-Q Physical Domain, CHES-Q Emotional Domain w podziale na grupę CANA 300 mg oraz SITA 100 mg. Skala IWQOL-Lite ocenia jakość życia zależną od masy ciała zatem stanowi ona parametr spełniający kryteria włączenia do analizy.

Odpowiedź: Dodatkowe wyniki z publikacji Traina 2014 zostały dodane do AKL.

*Uwaga AOTMiT*

IV.6. [Redacted text block]

Odpowiedź [Redacted text block]

[Redacted text block]

W odpowiedzi na prośbę Agencji dokonano także aktualizacji kluczowych danych wpływających na wyniki analiz oraz obowiązujących w momencie składania uzupełnień tj.:

- wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość zgodnego z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2020 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2016–2018
- Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2021 r.
- danych refundacyjnych NFZ w zakresie wolumenu i wartości sprzedaży leków przeciwcukrzycowych na podstawie komunikatu o refundacji aptecznej/ programach lekowych i chemioterapii za okres styczeń-listopad 2020 r.
- współczynników zmiany cen w zakresie zdrowia aktualnych na grudzień 2020 r. publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny i służących oszacowaniu kosztu leczenia powikłań cukrzycowych

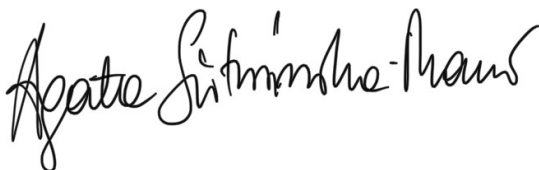
#### UZUPEŁNIENIE

W załączeniu Wnioskodawca przedstawia analizy HTA:

- uzupełnioną Analizę Problemu Decyzyjnego (wersja 1.1., PDF i WORD)
- uzupełnioną Analizę Kliniczną (wersja 1.1., PDF i WORD)
- uzupełnioną Analizę Ekonomiczną (wersja 1.1., PDF i WORD + arkusz kalkulacyjny)
- uzupełnioną Analizę Wpływu na Budżet (wersja 1.1., PDF i WORD)
- uzupełnioną Analizę Racjonalizacyjną (wersja 1.1., PDF i WORD + arkusz kalkulacyjny)

oraz wszystkie w/w analizy z fragmentami tekstu uznanego przez Wnioskodawcę za tajemnicę przedsiębiorstwa.

Z poważaniem,



Agata Litwińska-Mazur  
Dyrektor Handlowy  
Mundipharma Polska Sp. z o.o.  
[agata.litwinska@mundipharma.pl](mailto:agata.litwinska@mundipharma.pl)