



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: *pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică*

Data depunerii dosarului

14.02.2023

Număr dosar

4843

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment
populațional**





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dapagliflozinum

1.2. DC: Forxiga 10 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: A10BK01

1.4. Data eliberării APP: 12 noiembrie 2012

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	10 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blister din Alu/Alu perforat 30 x 1 comprimat filmat (unitate dozata)
	Cutie cu blister din Alu/Alu perforat 90 x 1 comprimat filmat (unitate dozata)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.10.2022 pentru Forxiga 10 mg comprimate filmate

	Cutie 30 comprimate filmate	Cutie 90 comprimate filmate
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	195,36 lei	646,52 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	6,51 lei	7,18 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Forxiga 10 mg comprimate filmate ¹

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică	Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.	Tratament cronic

Informații suplimentare din RCP Forxiga

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale. Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.



Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani.

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii cronice de rinichi la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu DCI **Dapagliflozin** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G1 Insuficiența cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA), poziția 17*). Medicamentul ce se adresează și pacienților adulți cu insuficiență cardiacă cronică, clasa II NYHA și este adnotat cu simbolul "***", corespunzător tratamentelor ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății².

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, *protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ (Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023)* este³:

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere (cumulativ):

- pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II - IV NYHA), după stabilizarea hemodinamică;
- pacienți cu fracție de ejeție redusă (fracția de ejeție a ventriculului stâng ≤ 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac).

Se poate recomanda dapagliflozinum/empagliflozinum doar ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei (ARB) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei combinat cu un inhibitor al neprilizinei (ARNI), un betablocant, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

2. Criterii de excludere:



- pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru **dapagliflozinum**)
- pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru **empagliflozinum**)
- Diabet zaharat tip I
- vârsta sub 18 ani
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

- TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozin

III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:

Doza recomandată de dapagliflozinum/empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

IV. Contraindicații importante:

Dapagliflozinum/empagliflozinum este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcina sau alăptare;
- În caz de intervenție chirurgicală majoră.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.

- **Insuficiență renală:** utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m² sau în dializa. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m² sau în dializa.

- **Insuficiență hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- **Vârstnici (≥ 65 ani):** nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum/empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum/empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă



monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a. Siguranța tratamentului

- Clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică.

- Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/empagliflozinum.

b. Eficiența tratamentului

- Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei

- Paraclinic: BNP/NT-proBNP, se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual.

Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicina internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizație de punere pe piață AstraZeneca AB, a solicitat evaluarea documentației depuse privind actualizarea protocolului terapeutic cu includerea unui nou segment populațional [segmentul populațional nou: pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (41-49%) și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (>50%)], conform RCP, în acord cu prevederile Ordinului Nr. 861/2014, Anexa 11 – "Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate".

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

DCI Dapagliflozinum 10 mg este compensat la pacienții adulți pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.



3.1. CREAREA ADRESABILĂȚII PENTRU PACIENȚI

Adăugarea unui nou segment populațional [segmentul populațional nou: pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (41-49%) și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (>50%)] la indicația deja compensată (pacienți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă) răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent(1).

Prevalența insuficienței cardiace diagnosticate este aproximativ 1-2% din populația adultă, respectiv 64 milioane de persoane la nivel internațional. Prevalența este totodată prognozată a fi în creștere semnificativă până în 2030, având în vedere fenomenul de îmbătrânire a populației. Dezvoltarea afecțiunii, adesea la pacienți cu co-morbidități complexe (diabet zaharat, boala cronică de rinichi, boală arterială periferică}, survenite pe fondul unor afecțiuni cardiovasculare subiacente, generează o povară socio-economică considerabilă pentru sistemul sanitar și societate în general, ceea ce face extrem de importantă identificarea precoce a bolii și instituirea cât mai rapidă a tratamentului optim, fiecărui pacient în parte, tratament care să vizeze atât controlul bolii de bază, cât și cel al co-morbidităților.

Insuficiența cardiacă (IC) nu este un diagnostic patologic unic, ci un sindrom clinic constând din simptome cardinale (de exemplu, dispneea, umflarea gleznelor și oboseală), care pot fi însoțite de semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, raluri pulmonare și edem periferic). Aceasta se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii care are ca rezultat prezența unor presiuni intracardiace crescute și/sau un debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului. IC a fost împărțită în fenotipuri distincte, pe baza măsurării fracției de ejeție a ventriculului stâng:

- *Insuficiența Cardiacă cu Frație de Ejeție Redusă (FEVS<40%)*
- *Insuficiența Cardiacă cu Frație de Ejeție Moderat Redusă (41%≤FEVS 49%)*
- *Insuficiența Cardiacă cu Frație de Ejeție Păstrată (FEVS>50%)(4)*

Insuficiența Cardiacă devine o problemă asociată unei pandemii globale, cu o povară a bolii în ascensiune, direct proporțională cu creșterea și îmbătrânirea populației de pe glob(5). În România, peste 1 milion de pacienți suferă de insuficiență cardiacă, aceasta fiind principala cauză de spitalizare la pacienții > 65 ani(6,7). În contextul actual, se anticipează o creștere a nevoii de spitalizare pentru insuficiența cardiacă cu 50% în următorii 25 de ani(2). Datele de mortalitate arată că 1 din 2 pacienți cu IC decedează în cel mult 5 ani de la diagnostic, iar spitalizările repetate pentru insuficiența cardiacă au un impact semnificativ asupra riscului de deces, evidențiind nevoia reducerii frecvenței spitalizării acestor pacienți prin intervenții terapeutice inovativ.(9).

Insuficiența Cardiacă cu Frație de Ejeție >40% (moderat redusă și păstrată) - o nevoie medicală neacoperită

Subtipurile de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție >40% (moderat redusă și păstrată) reprezintă jumătate din totalul pacienților diagnosticați cu insuficiență cardiacă, cu o prevalență în creștere față de insuficiența cardiacă FFcu fracție de ejeție redusă (<40%) cu aproximativ 1% în fiecare an, un trend care arată că IC-FE_p și IC-FE_{mr} vor ajunge forma predominantă de IC în următorii ani(5, 10,11).



Datele din literatură arată că IC-FEP și IC-FEmr are rate de mortalitate și profil de simptomatologie asemănătoare cu IC-FER9, supraviețuirea la 5 ani după un eveniment acut de insuficiență cardiacă fiind de doar 25%, asemănător cu numeroase forme de cancer(13, 14). Diferențele notabile între cele două suptipuri de IC sunt evidențiate când ne uităm la cauzele de deces (cardiovasculare majoritatea pentru IC-FER, pe când , la IC-FEP și IC-FEmr, există un procent semnificativ de decese de cauze non- cardiovasculare)(15) și la etiologia insuficienței cardiace (majoritar ischemică în cazul IC-FER, pusă pe seama multiplelor co-morbidități în IC-FEP și IC-FEmr). Pacienții cu IC-FEP sunt un grup heterogen cu diverse etiologii, anomalii fiziopatologice și afectări multi-organ(16,17). De asemenea, această patologie este asociată cu prezența multor co-morbidități - hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat tip 2 sau boala cronică de rinichi fiind cele mai des întâlnite(18,19) Natura heterogenă a acestei populații de pacienți și numărul înalt de co-morbidități fac diagnosticul IC-FEP dificil. Ca rezultat, deseori IC-FEP este diagnosticată în context acut, în urma spitalizării pentru decompensarea insuficienței cardiace, fapt ce evidențiază nevoia de creștere a capacității de diagnostic și tratament pentru acești pacienți(20).

Studiul DELIVER: insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție a ventriculului stâng >40%

Până în 2021, la momentul publicării noului ghid ESC (European Society of Cardiology) de Insuficiență Cardiacă, niciun tratament nu demonstrase o reducere semnificativă a mortalității și morbidității la pacienții cu Insuficiență Cardiacă cu FEVS>40%,deși au fost observate ameliorări la anumite categorii de pacienți cu IC-FEP. Cu toate acestea, niciunul dintre studiile clinice randomizate conduse în IC-FEP nu își atinsese obiectivul primar. Acestea au inclus studiile PEP-CFIF (perindopril), CFIARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolactonă), DIG-Preserved (digoxin) și PARAGON-HF (sacubitril/valsartan). Tratamentul IC-FEP a fost pentru mult timp descris ca "cea mai mare nevoie neacoperită din medicina cardiovasculară"(22).

Studiile cu SGLT2i in IC-FEP au fost primele care au demonstrat beneficii pe obiectivul primar de deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă, fapt ce a dus la aprobarea EMA a extinderii de indicație pentru această clasă, pentru a include, pe lângă pacienții cu Insuficiență Cardiacă Cronică cu Frație de Ejeție Redusă (<40%), și pacienții cu Insuficiență Cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă și păstrată (>40%), evidențiind astfel recomandarea administrării acestei clase la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică, indiferent de fracția de ejeție(23,24).

Studiul DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure) a fost un studiu internațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, la pacienți cu vârsta 40 de ani,cu insuficiență cardiacă (clasa II-IV NYFIA) cu FEVS > 40% și cu dovezi de afectare cardiacă structurală, pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo privind incidența mortalității de cauză cardiovasculară și agravarea insuficienței cardiace(25).

Din cei 6263 de pacienți, 3131 au fost randomizați în grupul de tratament cu dapagliflozin 10 mg și 3132 în grupul cu administrare de placebo și urmăriți pe o durată mediană de 28 de luni. Studiul a inclus 654 pacienți (10%) cu



insuficiență cardiacă subacută (definită prin randomizare în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau în decurs de 30 de zile de la externare). Vârsta medie a populației de studiu a fost 72 de ani și 56% dintre pacienți au fost bărbați(26).

La momentul inițial, 75% din pacienți au fost încadrați în clasa II NYFIA, 24% clasa III NYFIA și 0,3% clasa IV NYFIA. FEVS mediană a fost 54%, 34% din pacienți au avut FEVS < 49%, 36% au avut FEVS 50-59% și 30% au avut FEVS > 60%. În fiecare grup de tratament, 45% au avut istoric de diabet zaharat de tip 2. Tratamentul de la momentul inițial a inclus IECA/BRA/ARNI (77%), beta-blocante (83%), diuretice (98%) și ARM (43%). RFGe medie a fost 61 ml/minut/1,73 m², 49% din pacienți având RFGe < 60 ml/minut/1,73 m², 23% având RFGe < 45 ml/minut/1,73 m² și 3% având RFGe < 30 ml/minut/1,73 m²(25).

Dapagliflozin a fost superior față de placebo în reducerea incidenței evenimentelor din cadrul criteriului principal compus din deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență pentru insuficiență cardiacă (RR 0,82 [CI 95% 0,73,0,92]; p=0,0008), efect care se observă din ziua 13 și se menține semnificativ statistic începând cu ziua 15 până la finalul studiului. Au existat 815 evenimente în grupul de tratament cu dapagliflozin, comparativ cu 1057 de evenimente în grupul cu administrare de placebo (raportul ratelor 0,77 [CI 95% 0,67, 0,89]; p=0,0003)(25). Beneficiul tratamentului cu dapagliflozin față de placebo asupra criteriului principal a fost observat în cadrul subgrupurilor de pacienți cu FEVS < 49%, 50-59% sau > 60%. De asemenea, efectele au fost consistente în cadrul altor subgrupuri importante, clasificate, de exemplu, în funcție de vârstă, sex, clasa NYHA, nivelul NT-proBNP, statusul subacut și diagnosticul de diabet zaharat de tip 2(25).

Rezultate raportate de pacienți- simptome de insuficiență cardiacă

Tratamentul cu dapagliflozin a avut ca rezultat un beneficiu semnificativ statistic față de placebo în ceea ce privește simptomele de insuficiență cardiacă, măsurat prin modificarea KCCQ-TSS în luna 8 față de valoarea inițială (Raportul de câștig 1,11 [CI 95% 1,03, 1,21]; p=0,0086). Atât frecvența simptomelor, cât și gravitatea simptomelor au contribuit la aceste rezultate(27).

În analiza respondenților, proporția pacienților care au prezentat o agravare moderată (> 5 puncte) sau mare (> 14 puncte) a KCCQ-TSS de la momentul inițial la 8 luni a fost mai mică în grupul de tratament cu dapagliflozin; 24,1% dintre pacienții tratați cu dapagliflozin, față de 29,1% cu administrare de placebo au prezentat deteriorare moderată (raportul cotelor 0,78 [CI 95% 0,64,0,95]) și 13,5% dintre pacienții tratați cu dapagliflozin, comparativ cu 18,4% cu administrare de placebo au prezentat agravare mai mare (raportul cotelor 0,70 [CI 95% 0,55, 0,88]). Proporția pacienților cu o îmbunătățire mică spre moderată (> 13 puncte) sau o îmbunătățire mare (>17 puncte) nu a fost diferită între grupurile de tratament(27).

Analiza combinată a datelor din studiile DAPA-HF + DELIVER

Analiza combinată a datelor din studiile DAPA-HF și DELIVER a fost o analiză prespecificată care și-a propus punerea la comun a celor 2 populații din studiile cu dapagliflozin la pacienți cu IC-Fer (DAPA- HF) și IC-Fep + IC-FEmr



(DELIVER), în vederea analizei beneficiului dapagliflozin pe obiectivul primar de deces cardiovascular, la pacienții cu insuficiență cardiacă pe tot spectrul fracției de ejecție a ventriculului stâng. Analiza celor 2 studii aduce spre evaluare un lot de 11.007 pacienți și studiază beneficiul clinic al dapagliflozin pe tot spectrul fracției de ejecție, în contextul în care, istoric, moleculele studiate în insuficiența cardiacă au arătat o atenuare a beneficiului clinic odată cu creșterea fracției de ejecție(28).

Obiectivele secundare ale analizei combinate au constat în:

- mortalitate de orice cauză
- număr total de spitalizări pentru insuficiența cardiacă
- evenimente adverse cardiovasculare majore (deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal)
- decese cardiovasculare sau spitalizări pentru insuficiența cardiacă(28)

Dapagliflozin a redus semnificativ cu 14% riscul relativ de deces cardiovascular la pacienții cu insuficiență cardiacă, pe tot spectrul fracției de ejecție. Toate obiectivele secundare au fost, de asemenea, reduse semnificativ statistic(28):

- Deces de orice cauză: 10% RRR, (95% CI, 0.82-0.99), p=0.03
- Număr total de spitalizări pentru IC: 29% RRR, (95% CI, 0.65-0.78), p<0.001
- Timp până la prima spitalizare pentru IC: 26% RRR, (95% CI, 0.66-0.82), p<0.001
- Evenimente adverse cardiovasculare majore: 10% RRR (95% CI, 0.81-1.00), p=0.045

Analiza combinată a datelor din studiile DAPA-HF și DELIVER arată că, atunci când evaluăm obiectivul compus din deces cardiovascular și spitalizări pentru insuficiența cardiacă, beneficiul dapagliflozin se menține constant pe tot spectrul fracției de ejecție, fără o atenuare a efectului la fracții de ejecție mai mari.

Reducerea mortalității este o prioritate a tratamentului ales pentru pacienții cu insuficiență cardiacă, conform ghidului ESC 2021 pentru insuficiența cardiacă 1, iar reducerea spitalizărilor este un beneficiu clinic care duce la creșterea supraviețuirii acestor pacienți și are un impact bugetar pozitiv asupra sistemului de sănătate(9,22). În analiza combinată a datelor din studiile DAPA-HF și DELIVER, reducerea de risc relativ pentru dapagliflozin comparativ cu placebo în ceea ce privește obiectivul compus din deces de cauză cardiovasculară, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau consultație de urgență pentru insuficiență cardiacă a fost 0,78 (CI 95% 0,72, 0,85), p <0,0001. Efectul tratamentului a fost similar indiferent de valoarea FEVS, fără atenuarea efectului în funcție de FEVS. În aceeași analiză, dapagliflozin comparat cu placebo a redus riscul de deces de cauză cardiovasculară (RR 0,85 [CI 95% 0,75,0,96], p=0,0115). Ambele studii au contribuit la acest efect.



3.2. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚĂRILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul DC Forxiga, 10 mg, comprimate filmate (DCI Dapagliflozinum), este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **3 țări** din UE, după cum urmează: Germania, Luxemburg și Slovenia.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr. 1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Dapagliflozinum cu indicația: „*tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică*”, întrunește criteriile de adăugare în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Dapagliflozinum, conform RCP.

Bibliografie:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Forxiga 10 mg comprimate filmate, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211115153763/anx_153763_ro.pdf, accesat mai 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate”, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Theresa A McDonagh et al., 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>;
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. European Journal of Heart Failure 2020; 22 (8):1342-56.
6. Documentul de poziție "Conștientizarea și managementul îmbunătățit al insuficienței cardiace" realizat sub egida Societății Române de Cardiologie, Fundația Română a Inimii, Societatea Națională de Medicina Familiei, Coaliția Organizațiilor Pacienților cu Afecțiuni Cronice, iun. 2021;
7. Cowie MR et al. ESC Heart Fail. 2014;1(2):110-145;
8. Groenewegen A et al. Eur J Heart Fail. 2020;22 (8):1342-1356; 55;
9. Jones NR et al. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1306-1325;



10. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research* 2019; 124(11): 1598-617;
11. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review* 2017; 3(1):7;
12. Owan Tet ai. *N Engl J Med.* 2006;355:3;
13. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020; 141(12): 1001-26;
14. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(20): 2476-86;
15. Vaduganathan M et al. *J Am Coll Cardio!*. 2017; 69:556;
16. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020;141(12): 1001-26;
17. Dzhioeva O, Belyavskiy E. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Ther Clin Risk Manag* 2020; 16: 769-85;
18. Stampehl M, Friedman HS, Navaratnam P, Russo P, Park S, Obi EN. Risk assessment of post-discharge mortality among recently hospitalized Medicare heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Curr Med Res Opin* 2020; 36(2): 179-88;
19. Pandey A, Vaduganathan M, Arora S, et al. Temporal Trends in Prevalence and Prognostic Implications of Comorbidities Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The ARIC Study Community Surveillance. *Circulation* 2020; 142 (3): 230-43;
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016; 37(27): 2129-200;
21. Nguyen C, Zhang X, Evers T, Willey VJ, Tan H, Power TP. Real-World Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs for Patients with Newly Diagnosed Systolic versus Diastolic Heart Failure. *Am Health Drug Benefits* 2020; 13(4): 166-74;
22. Lewis GA, et al. *JACC* 2017;70:2186-2200;
23. Rezumatul Caracteristicilor Produsului FORXIGA, accesat mai 2023;
24. Rezumatul Caracteristicilor Produsului JARDIANCE, accesat mai 2023;
25. Solomon et al dapagliflozin in heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction, *N Engl J Med*, 2022 Sep ;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27;
26. Mikhail N Kosiborod et al Effect of Dapagliflozin on Health Status in Patients With Preserved or Mildly Reduced Ejection Fraction *J Am Coll Cardiol.* 2023 Feb 7;81(5):460-473. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.006. Epub 2022 Dec 14;
27. Jhund P.S. et al Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DEEVER *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1956-1964. doi: 10.1038/s41591-022-01971-4. Epub 2022 Aug 27;
28. Voigt J, Sasha John M, Taylor A, Krucoff M, Reynolds MR, Michael Gibson C. A reevaluation of the costs of heart failure and its implications for allocation of health resources in the United States. *Clinical cardiology* 2014; 37(5): 312 -2;
29. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac,, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020;

Raport finalizat la data de: 11.05.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu