MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAPAGLIFLOZINUM

INDICAŢIE*: tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi*

Data depunerii dosarului	**18.03.2022**
Număr dosar	**3990**

PUNCTAJ: 80 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

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: 05 August 2021

1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	***comprimat filmat***
Concentraţia	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blister din Alu/Alu perforat 30 x1 comprimat filmat (unitate dozată)
	cutie cu blist. din Alu/Alu x 90 x 1 compr. film. (unitate dozată)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat, cu ultima completare din data de 07.10.2022

Mărimea ambalajului	***cutie cu 30 cp. film.***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	195,36
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6,512
Mărimea ambalajului	***cutie cu 90 cp. film.***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	646,52
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	7,18

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Forxiga, actualizat la data de 16 iulie 2022

Indicaţie terapeutică	***Doza recomandată***	***Durata medie a tratamentului***
Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi.	Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.

Alte informații din RCP Forxiga

În studiul DAPA-CKD, dapagliflozin a fost administrat în asociere cu alte terapii pentru boală cronică de rinichi.

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.

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.

2. PRECIZĂRI DETM

Conform documetelor depuse în dosarul Forxiga, a fost solicitată aplicarea criteriilor de evaluare din Tabelul nr. 7 din OMS 861/2014 actualizat.

Amintim că medicamentul cu DCI Dapagliflozinum este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, fiind inclus în *P5: Programul naţional de diabet zaharat, Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat* din cadrul SECŢIUNii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,*, care este parte a *SUBLISTEI C ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*. Medicamentul are alocat simbolul ,,**,, aferent terapiilor carea se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 09.08.2022, protocolul terapeutic pentru DCI Dapagliflozinum prezintă următoarele indicații și criterii de includere:

,, ***I. Indicaţii:***

Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta şi programul de exerciţii fizice în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree inclusiv insulina, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

a. Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

c. Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

a. Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

b. Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară,,.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS - Haute Autorité de Santé

Conform raportului ce cuprinde avizul Comisiei pentru Transparență datat 27 octombrie 2021 privind rambursarea medicamentului cu DC Forxiga 10 mg comprimate filmate pentru indicația amintită la punctul 1.9, beneficiul terapeutic este **important** în asociere cu tratamentul standard numai pentru anumite categorii de pacienții adulți cu boală cronică de rinichi, respectiv:

- pacienți cu o rata de filtrare glomerulara (RFG) intre 25 si 75 ml/min/1,73 m², cu un raport albumină urinară /creatinină între 200 și 5000 mg/g, tratați timp de cel puțin 4 săptămâni cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau un antagonist al receptorului angiotensinei 2 (sau sartan) în doza maximă tolerată.

Pentru alte categorii de pacienți diagnosticate cu boală cronică de rinichi, Comisia pentru Transparență a acordat aviz nefavorabil rambursării terapiei cu Forxiga, motivând că în aceste cazuri există alternative de tratament rambursat.

Dovezile clinice care au stat la baza avizului favorabil rambursării tehnologiei Forxiga au provenit din studiul clinic DAPA-CKD. Întrucât majoritatea pacienților (67,5%) cu boală cronică de rinichi înrolați în acest studiu aveau diagnostic de diabet zaharat de tip 2, Comitetul pentru Transparență a amintit câteva aspecte din profilul de siguranță al terapiei cu dapagliflozin, respectiv existența riscului de amputație, cetoacidoză, infecție genitală și de apariție a gangrenei Fournier, acesta din urmă reprezentând un risc foarte rar, grav și specific clasei inhibitorilor SGLT2.

Raportul tehnic a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 06 ianuarie 2022.

Nivelul de rambursare propus pentru tehnologia Forxiga ca **terapie de primă intenție** pentru anumite categorii de pacienți cu boală cronică de rinichi a fost de 65%.

2.2. NICE- National Institute of Health and Care Excellence

Ghidul de evaluare (ta775) a DCI Dapagliflozinum ca terapie pentru boala cronică de rinichi la adulți, datat 9 martie 2022, prezintă **avizul favorabil rambursării** acestei tehnologii numai pentru situația în care medicamentul dapagliflozină se asociază cu standardul de tratament pentru boala renală (care include doza maximă tolerată de inhibitor de enzimă de conversie sau de inhibitori ai receptorilor de angiotensină, cu excepția cazurilor în care există contraindicații la aceste clase de medicamente) și este recomandat pentru următoarele categorii de pacienți:

- pacienți care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată începând de la 25 ml/min/1.73 m^2 până la 75 ml/min/1.73 m^2 la inițierea terapiei și care au diagnostic de diabet zaharat tip 2;

- pacienți care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată începând de la 25 ml/min/1.73 m^2 până la 75 ml/min/1.73 m^2 la inițierea terapiei și care prezintă raportul albumină/creatinină de ≥ 22.6 mg/mmol.

Conform raportului publicat standarul de tratament a fost considerat a fi comparatorul adecvat pentru dapagliflozină, în boala cronică de rinichi.

2.3. SMC- Scottish Medicines Consortium

Conform raportului de evaluare datat 8 aprilie 2022 și publicat pe site-ul de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția la data de 09 mai 2022, SMC **recomandă utilizarea restrictivă** a dapagliflozinei în tratamentul bolii cronice de rinichi, tehnologia fiind propusă pentru rambursare în cazul următoarelor categorii de pacienți tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau cu un blocant al receptorilor de angiotensină (cu excepția cazului în care acestea nu sunt tolerate sau contraindicate):

- pacienți pentru care raportul albumină urinară /creatinină este de cel puțin 23 mg/mmol și care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată a fi de ≥ 25 până la ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 la inițierea tratamentului;
- pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 și care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată a fi de ≥ 25 până la ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 la inițierea tratamentului;
- pacienți pentru care raportul albumină urinară /creatinină este de cel puțin 23 mg/mmol, și care fie sunt diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 fie prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată a fi de ≥ 25 până la ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 la inițierea tratamentului.

Avizul favorabil rambursării acestei tehnologii a fost acordat pe baza rezultatelor provenite din studiul clinic DAPA-CKD, de fază III, randomizat, dublu-orb, care a evaluat tratamentul cu dapagliflozină asociat la tratamentul standard la pacienții cu boală cronică de rinichi. Acest studiu a demonstrat că terapia cu dapagliflozină asociată standardului de tratament comparativ cu standardul de tratament reduce semnificativ:

- riscul de apariție a reducerii susținute de ≥ 50% a ratei de filtrare glomerulare
- riscul de evoluție a bolii cronice renale spre stadiu terminal,
- riscul de deces de cauză cardiacă.

Standardul de tratament a fost considerat de către experții scoțieni a fi comparator pentru tehnologia Forxiga.

2.4. IQWIG- Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Rapoartele de evaluare a DCI Dapagliflozinum ca terapie pentru boala cronică de rinichi au fost publicate pe site-ul institutului german IQWIG având nr. A21-109 (datat 29.11.2021) și A22-02 (datat 27.01.2022).

2.5. G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

Conform rezoluției publicate pe site-ul german G-BA, datată 17 februarie 2022, pentru stabilirea beneficiului adițional al tehnologiei cu DCI Dapagliflozinum la pacienții cu boală cronică de rinichi au fost analizate 2 situații, corespunzătoare la 2 categorii de pacienți:

1. pacienți adulți cu insuficiență renală cronică fără insuficiență cardiacă cronică simptomatică
2. pacienți adulți cu insuficiență renală cronică cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică.

Atât pentru prima categorie de pacienți, cât și pentru cea de-a doua categorie de pacienți, terapia considerată adecvată pentru a fi comparator pentru tehnologia Forxiga a fost reprezentată de tratamentul standard optimizat pentru tratarea insuficienței renale cronice, luând în considerare atât boala de bază cât și comorbiditățile existente (ex. diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, dislipoproteinemia, anemie).

Pentru pentru prima categorie de pacienți, pe baza dovezilor clinice depuse de către solicitant, experții germani au concluzionat că în ceea ce privește amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al dapagliflozinei în comparație cu terapia standard optimizată pentru insuficiența renală cronică există **un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil.**

Pentru cea de-a doua categorie de pacienți, pe baza dovezilor clinice depuse de către solicitant experții germani au concluzionat că în ceea ce privește amploarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al dapagliflozinei în comparație cu terapia standard optimizată pentru insuficiența renală cronică există **un indiciu de beneficiu adițional minor.**

Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante, stabilitate pe baza studiului clinic DAPA-CKD, analizate pentru prima categorie de pacienți este prezentat în următorul tabel.

Tabel nr.1. Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante corespunzătoare primei categorii de pacienți

Obiectiv clinic	Direcția efectului	Rezumat
Mortalitate	↑	Avantaj suplimentar în ceea ce priveşte mortalitatea indiferent de cauză
Morbiditate	↑	Avantaj în ceea ce priveşte stadiul terminal al bolii și spitalizarea
Calitatea vieţii	↔	Nu există diferențe relevante pentru stabilirea beneficiilor
Evenimente secundare	↑	Avantaj în ceea ce priveşte evenimentele secundare grave şi evenimentele adverse specifice

↑: efect pozitiv semnificativ statistic și relevant cu certitudine scăzută/neclară a concluziilor
↔: nicio diferență semnificativă sau relevantă statistic

Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante, stabilitate pe baza studiului clinic DAPA-HF, analizate pentru cea de-a doua categorie de pacienți este prezentat în următorul tabel.

Tabel nr.2. Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante corespunzătoare celei de-a doua categorii de pacienți

Obiectiv clinic	Direcția efectului	Rezumat
Mortalitate	↔	Nu există diferențe relevante pentru stabilirea beneficiilor
Morbiditate	↑	Avantaj în ceea ce priveşte spitalizarea
Calitatea vieţii	ø	Nu există date
Evenimente secundare	↑	Avantaj în ceea ce priveşte evenimentele secundare grave şi evenimentele adverse specifice

↑: efect pozitiv semnificativ statistic și relevant cu certitudine scăzută/neclară a concluziilor
↔: nicio diferență semnificativă sau relevantă statistic

Conform ghidurilor recunoscute local, terapia standard optimizată pentru insuficiența cardiacă este reprezentată de: inhibitori ai enzimei de conversie, inhibitori ai receptorilor de angiotensină II, sacubitril/valsartan, beta blocante, antagonişti ai receptorilor de mineralocorticoizi, diuretice.

3. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ŞI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus în dosar declaraţia pe proprie răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Dapagliflozinum pentru indicaţia de la punctul 1.9., în 14 state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Bulgaria, Danemarca, Estonia, Germania, Finlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Suedia, Slovenia, Slovacia, Cehia.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni

Informații privind speranța medie de supraviețuire a pacienților cu boală cronică de rinichi sub 24 de luni nu au fost oferite de către solicitant.

În acest context precizăm că în raportul de evaluare a medicamentului Forxiga ca terapie pentru boala cronică de rinichi emis de către Agenția Europeană a Medicamentului și care poate fi accesat la următorul link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf nu sunt prezentate date care să ateste că pacienții cu boală cronică de rinichi au o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

În plus în raportul francez (HAS) accesibil la următoarea adresă electronică: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19370_FORXIGA_PIC_EI_Avis%20def_CT19370.pdf se menționează că pacienții cu speranță de viață scurtă nu intră sub tratament cu dapagliflozină. Detalii privind speranța medie de supraviețuire sub 24 de luni a pacienților cu boală cronică de rinichi nu sunt menționate în raportul francez.

De asemenea, în rapoartele internaționale NICE, SMC, IQWIG, G-BA consultate de către DETM nu sunt menționate aspecte privind speranța medie de supraviețuire sub 24 de luni a pacienților cu boală cronică de rinichi.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Studiul DAPA-CKD [Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease] care a stat la baza autorizării indicației (menționată de la punctul 1.9) de către Comisia Europeană, a fost un studiu controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, cu 2 grupuri paralele de tratament, unul cu dapagliflozin, iar celălalt cu placebo. Pacienții considerați eligibili pentru a participa la studiu erau tratați în prealabil cu cel puțin 4 săptămâni înainte de includerea în studiu cu o doză maximă tolerată și stabilă de inhibitori ai enzimei de conversie sau cu inhibitori ai receptorilor de angiotensină, cu excepția cazurilor în care existau contraindicații la aceste terapii. Alte criterii de includere în studiu au fost reprezentate de:

- prezența unei rate de filtrare glomerulară (eGFR) ≥ 25 dar ≤ 75 ml/min/1,73 m^2,
- creșterea albuminuriei cu cel puțin 3 luni înainte de includerea în studiu și prezența unui raport albumină/creatinină: ≥ 200 dar până la ≤ 5000 mg/g.

Printre criteriile de non-includere în studiu s-au numărat următoarele:

- diagnostic de boală renală polichistică autozomal dominantă sau autozomală sau de vasculită asociată cu anticorpi ANCA;

- terapii citotoxice, sau imunosupresoare, sau imunoterapie administrate anterior cu 6 luni înainte de selecție pentru boala renală primară sau secundară;

- istoric de transplant de organe;

- tratament anterior cu un inhibitor SGLT2 în cele 8 săptămâni premergătoare selecției sau un istoric de intoleranță la un inhibitor SGLT2;

- diabet zaharat tip 1;

- Insuficiență cardiacă congestivă de clasă IV la momentul screening-ului

- antecedente de infarct miocardic, angină instabilă, accident cerebrovascular (ACV) sau atac ischemic tranzitoriu în ultimele 12 săptămâni premergătoare selecției;

- istoric de revascularizare coronariană (intervenție coronariană percutanată sau bypass coronarian) sau repararea/înlocuirea valvei în decurs de 12 săptămâni înainte de selecție sau planificare existentă pentru una dintre aceste intervenții după randomizare.

Studiul care a evaluat efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, asupra evoluției renale și mortalității cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi.

Obiectivul primar a fost reprezentat de reducerea incidenței criteriului principal de evaluare compozit - scadere susținută a RFGe ≥50%, evolutie la stadiul terminal al BCR [definit ca RFGe ≤ 15 ml/min/1.73 $m^{2,}$ necesitatea inițierii dializei sau a transplantului renal), mortalitate cardiovasculara sau de cauză renală.

Obiectivele secundare au fost:

I) reducerea incidentei criteriului compozit de agravare a functiei renale reprezentat de

- timpul până la progresia bolii cu scăderea RFGe ≥50% ,

- BCR stadiu terminal [definit ca RFGe ≤ 15 ml/min/1.73 $m^{2,}$ necesitatea initierii dializei sau a transpaltului renal]

- deces de cauza renala ;

II) reducerea incidentei criteriului compozit cardiovascular reprezentat de timpul până la prima spitalizare pentru insuficientă cardiacă sau deces cardiovascular;

III) reducerea incidentei mortalității de orice cauză.

Din cei 4304 pacienți, 2152 au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg și 2152 la placebo și au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 28,5 luni. Tratamentul a continuat dacă RFGe a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m^2 în timpul studiului și a putut fi continuat în cazurile care au necesitat dializă.

Vârsta medie a populației de studiu a fost 61,8 ani, 66,9% au fost bărbați. La momentul inițial, RFGe medie a fost 43,1 ml/minut/1,73 m^2 și UACR median a fost 949,3 mg/g, 44,1% dintre pacienți au avut RFGe de 30 până la < 45 ml/minut/1,73 m^2 și 14,5% au avut RFGe < 30 ml/minut/1,73 m^2.

67,5% dintre pacienți au avut diabet zaharat de tip 2. Pacienții aveau tratament standard de fond; 97,0% dintre pacienți erau tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu un blocant al

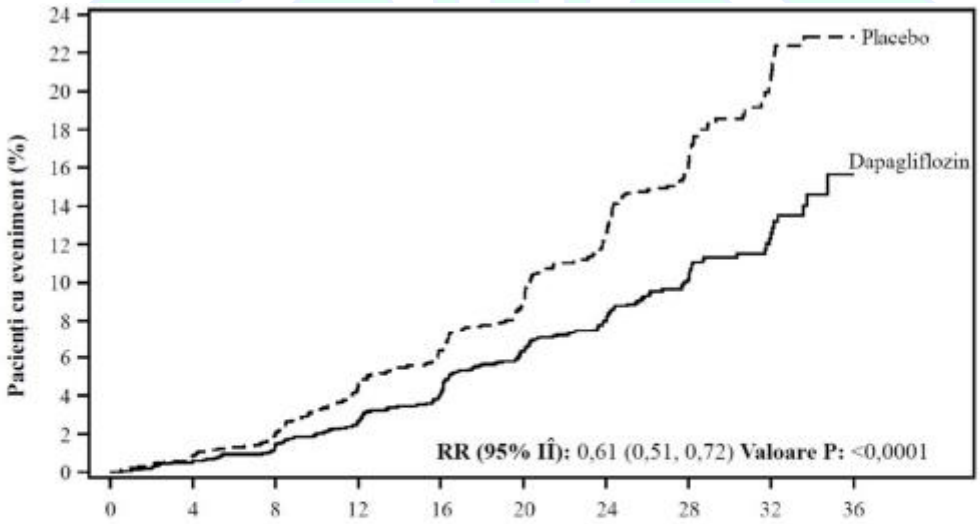
receptorilor angiotensinei (BRA).

Studiul a fost oprit precoce din motive de eficacitate, înainte de analiza planificată, pe baza unei recomandări din partea comitetului independent de monitorizare a datelor.

Tratamentul cu dapagliflozină a fost superior față de placebo în prevenția evenimentelor din obiectivul primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală.

Pe baza graficului Kaplan-Meier pentru timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul primar compus, efectul tratamentului a fost evident începând din luna a 4-a și s-a menținut până la finalul studiului.

Tabel nr. 3: Timpul până la apariția primului eveniment din obiectivul compus, reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală



Pacienți la risc

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacienții la risc reprezintă numărul pacienților la risc la începutul perioadei.

Toate cele patru componente ale obiectivului primar compus au contribuit individual la efectul tratamentului.

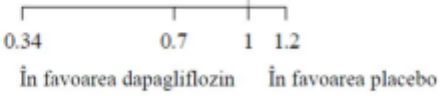
De asemenea, tratamentul cu dapagliflozină a redus incidența evenimentelor din obiectivul compus respectiv reducerea susținută ≥50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal, decesul de cauză renală și a evenimentelor din obiectivul compus din deces de cauză cardiovasculară și spitalizare din cauza insuficienței cardiace.

Tratamentul cu dapagliflozin a îmbunătățit supraviețuirea globală a pacienților cu boală cronică de rinichi, cu reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel nr. 4: Efectele tratamentului pentru obiectivele compuse primare și secundare, componentele individuale și mortalitatea de orice cauză

Caracteristici	RR (95% IÎ)	Pacienți cu eveniment (rata evenimentelor)		RR (95% IÎ)	Valoare P
		Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)		
Obiectiv primar					
Obiectiv compus: reducere susținută ≥50% a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză cardiovasculară sau renală		197 (4,6)	312 (7,5)	0,61 (0,51, 0,72)	<0,0001
Obiective secundare					
Obiectiv compus: reducere susținută ≥50% a RFGe, boală renală în stadiu terminal, deces de cauză renală		142 (3,3)	243 (5,8)	0,56 (0,45, 0,68)	<0,0001
Obiectiv compus: deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace		100 (2,2)	138 (3,0)	0,71 (0,55, 0,92)	
Mortalitatea de orice cauză		101 (2,2)	146 (3,1)	0,69 (0,53, 0,88)	
Componentele individuale ale obiectivelor compuse					
Reducere susținută ≥50% a RFGe		112 (2,6)	201 (4,8)	0,53 (0,42, 0,67)	
Boală renală în stadiu terminal		109 (2,5)	161 (3,8)	0,64 (0,50, 0,82)	
Valori persistente ale RFGe <15 ml/min/1,73 m²		84 (1,9)	120 (2,8)	0,67 (0,51, 0,88)	
Dializă cronică		68 (1,5)	99 (2,2)	0,66 (0,48, 0,90)	
Transplant renal		3 (0,1)	8 (0,2)		
Deces de cauză cardiovasculară		65 (1,4)	80 (1,7)	0,81 (0,58, 1,12)	
Deces de cauză renală		2 (0,0)	6 (0,1)		
Spitalizare din cauza insuficienței cardiace		37 (0,8)	71 (1,6)	0,51 (0,34, 0,76)	



Numărul de prime evenimente pentru componentele individuale reprezintă numărul real de prime evenimente pentru fiecare componentă și nu se însumează la numărul de evenimente din obiectivul compus.
Ratele evenimentelor sunt prezentate ca numărul pacienților cu evenimente la 100 de pacienți-ani de monitorizare.
Estimările ratelor de risc nu sunt prezentate pentru subgrupurile cu mai puțin de 15 evenimente în total, ambele grupuri de studiu combinate.

Beneficiul terapeutic al dapagliflozin a fost consistent la pacienții cu boală cronică de rinichi cu sau fără diabet zaharat de tip 2.

Dapagliflozina a redus evenimentele din cadrul obiectivului primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală, cu o RR de 0,64 (95% IÎ 0,52, 0,79) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și 0,50 (95% IÎ 0,35, 0,72) la pacienții fără diabet.

Beneficiul terapeutic cu dapagliflozin față de placebo asupra obiectivului primar a fost, de asemenea, consistent în alte subgrupuri importante, inclusiv în funcție de nivelul RFGe, vârstă, sex sau regiune geografică.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform informațiilor prezentate pe site-ului OrphaNet boala cronică de rinichi nu este o afecțiune rară. Informații provenite din statistici locale sau din țări europene care să ateste că boala cronică de rinichi este o afecțiune rară nu au fost prezentate de către solicitant. Conform datelor din literatura de spacialitate prevalența bolii cronice de rinichi (BCR) este estimată între 9-13%, peste 40% dintre pacienții diagnosticați fiind deja în stadiile S3a [RFGe 45- 59 ml/min/1.73 m^2] si S3b [RFGe 30-44 ml/min/1.73 m^2]. Prevalența globală a BRC stadiul 3 până la 5 (definită ca eGFR < 60 mL/min/1,73 m2) este estimată la 10,6%.

Evidentele disponibile conduc la concluzia că povara reală al bolii este una mult mai importantă, afecțiunea fiind de regulă asimptomatică și semnificativ sub-diagnosticată în stadiile precoce, cu estimări care arată faptul că până la 85% dintre pacienții aflați în stadiul S3 rămân nediagnosticați.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteriile tabelului nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat au fost aplicate pentru următorul segment populațional:

- ***pacienți tratați cu tratamentul standard care prezintă o rata de filtrare glomerulara (RFG) intre 25 și 75 ml/min/1,73 m^2 și cu un raport albumină urinară /creatinină ≥ 22.6 mg/mmol.***

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

PUNCTAJ OBȚINUT PENTRU SEGEMENTUL POPULAȚIONAL REPREZENTAT DE:

- ***pacienți tratați cu tratamentul standard care prezintă o rata de filtrare glomerulara (RFG) intre 25 și 75 ml/min/1,73 m² și cu un raport albumină urinară /creatinină ≥ 22.6 mg/mmol***

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	**15**
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	**15**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 14 state membre ale UE și Marea Britanie	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	**0**
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: *a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau* *b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni*	**10**
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor dințările europene/statistici locale	**0**
TOTAL	**80**

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu ***DCI DAPAGLIFLOZINUM*** și ***DC FORXIGA*** având indicația ,,***Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi,,*** întrunește punctajul de ***includere necondiționată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC FORXIGA*** pentru segmentul populațional reprezentat de ,,***pacienți tratați cu tratamentul standard care prezintă o rata de filtrare glomerulara (RFG) intre 25 și 75 ml/min/1,73 m² și cu un raport albumină urinară /creatinină ≥ 22.6 mg/mmol,,*** inclus în indicația: *„Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi,,.*

Raport finalizat la data de 21.10.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu