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

INDICAȚIE: ***la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice***

- ***în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței***
- ***în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2***

Data depunerii dosarului	**05.05.2022**
Număr dosar	**6550**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populaţional

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: A10BX09

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
Concentraţia	**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
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**195,36 lei**	**646,52 lei**
Preţul 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]

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Forxiga este indicat la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice - în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței. - în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.	Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.	Tratament cronic cu monitorizarea eficienței terapiei la intervale de timp regulate.

Informații suplimentare din RCP Forxiga
Grupe speciale de pacienţi
Insuficienţă 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 şi adolescenţi

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 internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificarile și completarile ulterioare, medicamentul* cu DCI **Dapagliflozin** este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%* la SECŢIUNEA C2, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*, P5: Programul naţional de diabet zaharat. Medicamentul este notat cu simbolul" **", corespunzator tratamentelor ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii[2].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI DAPAGLIFLOZINUM este[3]:

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

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 monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei şi în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei
2. În terapie combinată cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci când acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:

a. Dublă terapie:

- Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
- Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Triplă terapie:

- Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
- Dapagliflozinum cu metformin şi inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară

III. Doze şi mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior iar la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi insuficienţă cardiacă se recomandă aceeaşi doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
- clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

V. Contraindicaţii.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de raţă de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi iniţiată la pacienţii cu RFG ≥ 25 ml/minut. Datorită experienţei limitate, iniţierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG < 25 ml/minut. La pacienţii cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) < 45 ml/minut şi este probabil absentă la pacienţii cu insuficienţă renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienţii cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătăţirea controlului glicemic în continuare.

- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.

- Insuficienţa hepatică: La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea dozei iniţiale de 5 mg şi în funcţie de toleranţă, se poate ajusta la 10 mg.

- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum şi se instituie tratamentul specific acesteia.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață AstraZeneca AB, a solicitat evaluarea documentatiei depuse privind actualizarea protocolului terapeutic cu includerea unui nou segment populational (pediatric), pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, conform RCP, în acord cu prevederile Ordinului Nr. 861/2014, Anexa 11 – *"Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adaugarea 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 populaţional 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 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

DCI Dapagliflozinum este compensat *„la pacienţii adulţi pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta şi programul de exerciţii fizice, în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei şi în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.*, astfel:

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranţei

2. În terapie combinată cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci când acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:

1. Dubla 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;

c. Dapagliflozinum cu metformin şi inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a solicitat „actualizarea protocolului terapeutic - cu includerea unui nou segment populational, pentru DCI Dapagliflozinum, conform RCP-ul actualizat, după cum urmează:

"Diabet zaharat de tip 2

Forxiga este indicat la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice

- în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.

- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 ".

3.1. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Incidenta și prevalenta diabetul de tip 2 la copii și adolescenți variază substanțial de la o țara la alta, pe diferite subgrupe de vârsta sau categorii entice, iar rezultatele studiilor epidemiologice arată o incidență variabila cuprinsă între 1-51 /1000 persoane[5] .

Diabetul zaharat de tip 2 - prezintă anumite particularități în cazul prezenței acestei afectiunii la segmentul pediatric, după cum urmează:

- Acesta este rezultatul unui dezechilibru metabolic declanșat de rezistența la insulină, caracterizată printr-o deficiență relativă de insulină, cu existența unei secreții inadecvate pentru a acoperirea necesarului crescut. Este asociat de regulă și cu alte manifestari specifice rezistenței la insulină precum dislipidemie, hipertesiune arterială, ficat gras, sindrom de ovare polichistice. Substratul patogenic al deficienței insulinice în diabetul zaharat de tip 2 este reprezentat de un cumul de factori metabolici, genetici și de mediu, cu influență variabilă la diferite populații, sau individual, fară a se identifica un process autoimun, responsabil de insuficienta insulinică, similar diabetului zaharat de tip 1. Secretia insulinica este dependentă de stadiul și durata bolii, aceasta poate varia, în stadiile incipiente de la atingerea cu întarziere a nivelului maxim necesar dupa un stimul glicemic, până la evidențierea unui nivel absolut scăzut, în decursul evolutiei afectiunii. Dacă la momentul diagnosticului, adultii cu diabet zaharat de tip 2 prezintă reducere relativa de 50%[6] a nivelului secretiei insulinice fata de necesar și devin dependenti de insulină în cațiva ani, în cazul adolescentilor secreția raportată la sensibilitatea la insulină este deficitară în aproximativ 85%[7] din cazuri.

Date recente, disponibile din studiul TODAY (*Treatment Options for T2DM in Adolescents and Youth*) indica faptul că deteriorarea secretiei insulinice survine mai rapid la adolescenți comparativ cu adultii; de asemenea publicații cunoscute privind diabetul de tip 2 (*studiul SEARCH*) sau date din registrele de diabet juvenil indică coexistența semnificativă a obezității și a comorbiditatilor asociate acesteia, înca de la momentul diagnosticului acestui tip de diabet [8-14].

Diabetul zaharat juvenil de tip 2 debutează cel mai adesea în cea de a doua decadă a vieții, diagnosticul survenind la o varsta mediana de 13 ani, care coincide fiziologic cu varful pubertal al rezistentei insulinice iar pacienții provin de obicei, din familii cu prevalenta ridicata a bolii, în special la rudele de gradul I si II. Tabloul clinico-paraclinic poate varia de la hiperglicemie asimptomatică, detectata prin screening sau la un control medical de rutina, la cetoacidoza in pana la 25% dintre cazuri sau status hiperglicemic cu hiperosmolaritate.

Diabetul zaharat juvenil de tip 2 prezintă o serie de particularităti, care îl deosebesc de forma de diabet de tip 1, cu relevanta pentru evolutie si managementul bolii:

- diagnosticat cu precadere la populatia cu status socio-economic si educational precar
- in aproximativ 75% dintre cazuri exista experienta cu boala in familie, cu un istoric de control deficitar al glicemiei si greutatii corporale
- cele mai multe cazuri prezinta greutate foarte mica sau dimpotriva, mare la nastere si provin din sarcini cu diabet gestational
- comorbiditate importanta inca de la momentul diagnosticului (steatoza hepatica, apnee in somn, dislipidemie, hipertensiune arteriala) si potential de dezvoltare mai rapida a complicatiilor micro si macrovasculare ceea ce necesita examene de screening pentru identificarea si tratamentul rapid al acestora odata cu hiperglicemia
- interventia intensiva asupra stilului de viata prin modificarea dietei si instituirea unui program de exercitiu fizic, reprezinta un element important al terapiei, cu toate ca aderenta la acestea reprezinta o provocare pentru adolescentii cu obezitate
- avand in vedere riscul de hipoglicemie mai redus, in diabetul de tip 2 este posibila atingerea unei valori tinta HbA1c mai reduse la adolescentii diagnosticati cu acest tip de diabet.

Centers for Disease Control and Prevention a efectuat o evaluare a riscului de a dezvolta diabet zaharat la > 30 de zile după infecția cu COVID-19 la persoanele <18 ani, estimînd incidenta cazurilor noi pe o cohorta constituită retrospectiv, în baza analizei solicitarilor de decontare a serviciilor de sînatate de la asiguratori în perioada 1.03.2020 - 26.02.2021 și a comparat-o atat cu loturi similare, ca varstă și sex neinfectate cu COVID -19 în perioada pandemică, cât și cu loturi similare demografic care au primit un diagnostic de infeție respiratorie acută în perioada pre-pandemică.

Incidența diabetului a fost semnificativ mai mare la pacieţtii cu infectie COVID-19 comparativ cu ambele cohorte de comparație - pacienți neinfectați cu COVID-19 în timpul pandemiei (hazard ratio [HR] = 2.66, 95% CI = 1.98–3.56) și respectiv pacienți care au avut infecții respiratorii acute în perioada pre-pandemică (HR = 2.16, 95% CI = 1.64–2.86)[15].

Impactul pandemiei de COVID-19 asupra incidentei diabetului zaharat la segmentul pediatric este ilustrat și de o analiză restrospectivă a dosarelor medicale electronice ale tuturor pacienților internați la Duke University Hospital sau consultați ambulatoriu în Duke Pediatric Endocrinology and Diabetes Clinics pentru diabet nou diagnosticat pe o perioadă de 3 ani, respectiv 1.04.2018 -31.03.2021. Analiza arată ca incidența cazurilor de diabet pediatric a crescut în cursul anului pandemic într-o proportie semnificativă pentru diabetul zaharat de tip 2 (231% intre 2019-2020) comparativ cu cazurile noi de diabet de tip 1 identificate în intervalul 2018 -2020. Mai mult, din perspectiva tabloului clinic și paraclinic, în cazurile de diabet de tip 1, depistate inițial cu cetoacidoză, aceasta a avut predominant o severitate medie, în timp ce pacienții identificați în primul an de pandemie, cu diabet zaharat de tip 2, care prezentau cetoacidoza la momentul diagnosticului, aceasta a fost de regulă una severă, comparativ cu cazuri similare identificate în anii pre-pandemici. În mod surprinzător pentru prima dată, incidența diabetului de tip 2 a reprezentat majoritatea (53%) din totalul cazurilor diagnosticate în 2020.[16]

Obiectivele tratamentului vizeaza educatia despre boală și managementul acesteia, normalizarea glicemiei, reducerea greutății corporale, a aportului caloric în sine și a celui de carbohidrați, intensificarea exercitiului fizic și creșterea capacității de efort fizic precum și controlul comorbidităților și a complicațiilor (dislipidemie, hipertensiune arteriale, nefropatie, tulburari de somn, steatoză hepatică).

Terapia farmacologică are în vedere controlul glicemiei, prevenirea complicațiilor acute și cronice și a decompensării metabolice, ameliorarea sensibilității la insulină, a secreției de insulină - daca este posibil sau aport exogen de insulină, atunci cand este necesar.

De asemenea este important ca alegerea terapeutică să se adreseze controlului comorbidităților și în special a riscului cardiovascular.

Este de remarcat faptul că dintre antidiabeticele orale utilizate în terapia adultilor, pană în noiembrie 2021 doar metformin era aprobat și pentru segmentul populational pediatric, iar optiunile de tratament autorizate erau limitate la monoterapia cu metformin sau insulină, sau la asocierea metformin cu insulină. Alegerea tratamentului farmacologic de initiere este dependentă de simptomatologie, nivelul glicemiei și prezența cetozei/cetoacidozei. În cazurile cu HbA1c < 8,5% metformin reprezinta terapia de inițiere, în condițiile unei funcții renale normale; este cunoscut însă faptul ca o proporție însemnată de pacienți care aparțin acestui segment de vârstă, fie nu tolereaza, fie nu mai raspund adecvat la metformin în decursul tratamentului[9]; insulina se inițiaza la valori ale HbA1c > 8,5% sau în conditii de cetoacidoză și este asociată cu risc de hipoglicemie și cu cresterea în greutate, un efect limitativ în condițiile în care obezitatea reprezintă o componentă constantă a tabloului clinic la pacienții pediatrici; o analiza a aratat că doar 1/3 dintre pacienții pediatrici (10-17 ani) cu diabet de tip 2 prezintă o scadere consistentă a concentratiei HbA1c de ≥ 0,5% dupa un an de terapie asociată cu insulina[17].

Datele publicate cu privire la evoluția cohortei pediatrice din *studiul TODAY 5-7* arată ca 48,3 % dintre copii cu diabet juvenil de tip 2, cu o vechime a diagnosticului de pâna la doi ani, tratați cu metformim au avut un control

acceptabil al glicemiei (HbA1c < 8%) pâna la 6 ani. Cu toate acestea, s-a observat că la pacientii pediatrici, spre deosebire de adulti, este nevoie mai frecvent de intensificarea tratamentului pentru menținerea targetului glicemic - 51,7 % dintre cazurile din studiul mentionat au necesitat asocierea insulinei intr-un interval de 4 ani, cu o mediană de 11,8 luni pînă la momentul intensificării cu adaugarea insulinei ceea ce arată nevoia de alternative terapeutice suplimentare. De altfel, într-un document de pozitie publicat în 2018, cu privire la evaluarea și managementul diabetului juvenil de tip 2, Asociatia Americana de Diabet, subliniază nevoia medicală de noi terapii, aprobate pentru această categorie de pacienți în urma studiilor clinice efectuate la aceasta populație și nu recomandă utilizarea automată a claselor terapeutice autorizate pentru terapia adulților, în afara cadrului oferit de studiile clinice.[18]

Din clasele terapeutice noi, Liraglutide (GLP-1) a fost autorizat în 2019 de FDA și EMA pentru segmentul de pacienți pediatrici începand cu varsta de 10 ani; (în Romania medicamentul nu este disponibil în regim compensat pentru acest segment populational).

Dapagliflozin a fost autorizat în terapia diabetului zaharat de tip 2, pentru segmentul pediatric, respectiv - copii cu varsta de 10 ani și peste conform deciziei (2021) 8380 of 15 Nov 2021. Studiul de autorizare[19] a fost unul dublu orb, placebo controlat pentru 24 de săptamani, urmate de o perioada de 28 de săptamani open-label cu dapagliflozin și a înrolat pacienți cu vîrsta cuprinsă între 10-24 ani, stratificați dupa sex, grupe de vârstă (10-15 ani, 16-17 ani, 18-24 ani - ultimul segment de vârstă fiind unul puțin reprezentat, în general, în studiile clinice efectuate la adulți cu diabet de tip 2) și tratament (metformin, insulină sau combinație). Studiul a investigat eficiența și siguranța dozei standard de dapagliflozin de 10 mg adaugată la terapia de fond. Obiectivul primar a fost variația HbA1c la 24 săptamâni iar cele secundare au vizat modificarea nivelului glicemiei a jeun la același moment față de valoarea inițiala, rata de esec a terapiei (% de pacienții care nu au obținut un control glicemic adecvat) și proporția de pacieţti (%) cu HbA1c ≥ 7% la înrolare și HbA1c < 7% la 24 de săptamâni. De asemenea s-a urmărit profilul de siguranță la segmentul de vârstă investigat.

Pornind de la faptul bine cunoscut și documentat conform caruia copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 2, întampină dificultăți cu privire la complianța la un regim de viață ce presupune dietă modificată, exercițiu fizic și aderența la tratamentul farmacologic, studiul a inclus în planul statistic și analiza pre-specificată pentru populația care a respectat întocmai prevederile protocolului studiului (populatia per-protocol/protocol-compliant). Această analiză din care au fost excluși practic 12 participanți, pentru motivul devierii de la protocol, direct legată de complianța la tratament, a demonstrat pentru obiectivul primar o reducere semnificativă statistic a HbA1c (p=0,012) pentru dapagliflozin versus placebo cu −1,13% (−1,99, −0,26) [−12·4 (−21,8 −2,8) mmol/mol]. Analiza obiectivului primar pe subgrupuri populaționale a aratat că beneficiul de reducere a concentratiei HbA1c este independent de sex, rasa sau terapia de fond.

Dapagliflozin a determinat o scădere inițiala a nivelul glicemiei a jeun, comparativ cu placebo unde s-a înregistrat o crestere la finalul celor 24 de săptamâni, cu o diferență între cele doua brațe de tratament de −0,78 (−2,42 până la 0,85) mmol/L (−14,1 [−43,6 până la 15,3] mg/dL; p=0.34) în favoarea dapagliflozin.

În cele 24 de săptamâni doar 2 pacienti (5%) în bratul de tratament cu dapafliflozin au necesitat corectarea hipoglicemiei sau au întrerupt tratamentul ca urmare a unui control glicemic inadecvat; 25% dintre pacienții cu dapagliflozin a caror concentratie HbA1c a fost ≥ 7% la înrolare au prezentat valori < 7% dupa 24 săptamâni comparativ cu doar 4% din pacienți în grupul placebo.

Profilul de siguranță a fost cel observat în studiile efectuate la adulți, riscul de hipoglicemie severă a fost unul redus și nu s-au identificat reactii adverse noi.

Rezultatele studiului validează dapagliflozin ca primul antidiabetic oral dupa metformin, care determina o scadere clinic relevantă a concentratiei HbA1c în condițiile unui profil de tolerabilitate bun la populația pediatrică de ≥ 10 ani. Beneficiile dapagliflozin nelegate de controlul glicemic, dovedite la populatia adultă, reprezintă de asemenea un element important de considerat inclusiv la segmentul pediatric analizat, dat fiind profilul de risc cardiovascular existent la mulți dintre adulții tineri cu diabet zaharat de tip 2 precum și datele care sugerează un risc de complicații pe termen lung crescut în mod constant.

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 este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9 în **7 țări** din UE, după cum urmează: Croatia, Germania, Estonia, Olanda, Polonia, Slovenia și Suedia.

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: „Diabet zaharat de tip 2

Forxiga este indicatla pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice

- *în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.*
- *în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.”,* 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.*

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

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 Comission, 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 2022;

2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale 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 internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora„, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

4. ORDIN Nr. 861) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate,precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,precum şi 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;

5. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents

6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin com- pared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-853;

7. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? Diabetes Care. 2005;28(3):638-644;

8. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. Diabetes Care. 2016;39(9):1635-1642;

9. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;366(24):2247-225;

11. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. Diabetes Care. 2013;36(6):1735-1741;

12. TODAY Study Group. Effects of metformin, metformin plus rosiglitazone, and metformin plus lifestyle on insulin sensitivity and beta-cell function in TODAY. Diabetes Care. 2013;36(6):1749-1757;

13. Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. Progressive deterioration of beta-cell function in obese youth with type 2 diabetes. Pediatr Diabetes. 2013;14(2):106-111. 9.

14. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(12):3863-3869;

15. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021 https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7102e2.htm;

16. Journal of the Endocrine Society, Volume 6, Issue 4, April 2022, bvac024, Pediatric Diabetes on the Rise: Trends in Incident Diabetes During the COVID-19 Pandemic https://academic.oup.com/jes/article/6/4/bvac024/6529701;

17. Bacha F, El Ghormli L, Arslanian S, et al. Predictors of response to insulin therapy in youth with poorly- controlled type 2 diabetes in the TODAY trial. Pediatr Diabetes 2019; 20: 871–79;

18. Arslanian S et al. Diabetes Care. 2018.41:2648-2668;

19. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study; William V Tamborlane, Lori M Laffel*, Naim Shehadeh, Elvira Isganaitis, Michelle Van Name, Jayantha Ratnayake, Cecilia Karlsson, Ensio Norjavaara; Published online April 1, 2022 https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00052-3.*

20. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adult- hood. JAMA. 2017;317(8):825-835;

Raport finalizat la data de: 18.11.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu