



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CANAGLIFLOZINUM

INDICAȚIA: DIABET ZAHARAT TIP II

Data depunerii dosarului	20.08.2015
Numărul dosarului	31268

PUNCTAJ (monoterapie): 40

PUNCTAJ (dubla-terapie): 47/47/55

PUNCTAJ (tripla-terapie): 70/62



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: CANAGLIFLOZINUM

1.2. DC: INVOKANA ▼ x 100 mg

1.3 Cod ATC: A10BX11

1.4. Data eliberării APP : 15.11.2013

1.5. Detinatorul de APP : Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: noua

1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere PVC/Al perforat pentru eliberarea unei unități dozate x 30 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	210,12 RON – 100 mg
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	7,00 RON – 100 mg





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.9.1. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP (EMA 28/09/2015)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Este indicat adulților cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip II, pentru îmbunătățirea controlului glicemic în:</p> <p><u>Monoterapie</u></p> <p>În cazul în care doar prin dietă și exerciții fizice nu se obține un control glicemic adecvat la pacienții la care utilizarea de metformin este inadecvată datorită intoleranței sau contraindicațiilor.</p>	100 mg administrat oral o dată pe zi.	300 mg administrat oral o dată pe zi	0.2g	<ul style="list-style-type: none">• Tratament cronic.• La pacienții cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min. Terapia cu canagliflozin nu trebuie inițiată• La pacienții cu toleranță la canagliflozin și cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr 60 ml/min Doza de canagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 100 mg o dată pe zi.• Dacă RFGe este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min Tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1.9.2. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP (EMA 28/09/2015)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Este indicat adulților cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip II, pentru îmbunătățirea controlului glicemic fiind administrat în:</p> <p><u>Terapie adjuvantă – Biterapie</u></p> <p>Terapie adjuvantă la alte medicamente care scad glicemia, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.</p>	100 mg administrat oral o dată pe zi.	300 mg administrat oral o dată pe zi	0.2g	<ul style="list-style-type: none">• Tratament cronic.• La pacienții cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min. Terapia cu canagliflozin nu trebuie inițiată• La pacienții cu toleranță la canagliflozin și cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr 60 ml/min Doza de canagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 100 mg o dată pe zi.• Dacă RFGe este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min Tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1.9.3. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP (EMA 28/09/2015)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>Este indicat adulților cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip II, pentru îmbunătățirea controlului glicemic fiind administrat în:</p> <p><u>Terapie adjuvantă</u> – Triterapie</p> <p>Terapie adjuvantă la alte medicamente care scad glicemia, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.</p>	100 mg administrat oral o dată pe zi.	300 mg administrat oral o dată pe zi	0.2g	<ul style="list-style-type: none">• Tratament cronic.• La pacienții cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min. Terapia cu canagliflozin nu trebuie inițiată• La pacienții cu toleranță la canagliflozin și cu: RFGe < 60 ml/min/1,73 m² sau cu ClCr 60 ml/min Doza de canagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 100 mg o dată pe zi.• Dacă RFGe este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min Tratamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt

Menționăm că solicitantul a depus rezumatul caracteristicilor produsului doar în format electronic și doar în versiunea sa din 2013.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1 HAS

Raportul HAS referitor la medicamentul canagliflozin administrat pacienților cu diabet zaharat tip II publicat în 5 noiembrie 2014 concluzionează lipsa unui avantaj clinic demonstrat în tratamentul pacienților cu diabet zaharat tip II.

Sumar:

INVOKANA detine o autorizație de comercializare pentru tratamentul diabetului de tip II, cu indicațiile:

- Monoterapie, când dieta și exercițiile fizice singure nu oferă un control glicemic adecvat la pacienții pentru care metformina este considerată neadecvată din cauza intoleranței sau a unei contra-indicații.

- În asociere cu alte medicamente hipoglicemice, inclusiv insulina, când acestea împreună cu dieta și exercitiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat.

Eficacitatea sa a fost demonstrată la pacienții la care glicemia este insuficient controlată în terapie dublă cu metformina, în tripla terapie asociată cu metformina și o sulfoniluree, și în tripla terapie asociată cu insulină și metformin.

Datorită mecanismului său de acțiune diuretice, se recomandă prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale ar putea prezenta un risc.

Strategie terapeutică

Strategia generală recomandată la începutul tratamentului, este o monoterapie cu metformina. În absența atingerii obiectivului glicemic și în cazul unei contra-indicații la una dintre molecule, se recomandă tranziția la o terapie dublă care asociază metformină și o sulfoniluree, ulterior o triplă terapie asociind metformina, o sulfoniluree și gliptina, sau un inhibitor de alfa glucozidaze.

De obicei, tratamentele antidiabetice orale recomandate în asociere cu o insulino-terapie sunt metformină și sulfoniluree hipoglicemice.

Rolul medicamentului în strategia terapeutică:

INVOKANA este un medicament **adjuvant** în diabetul de tip 2 insuficient controlat.

- în dublă terapie în asociere cu metformina, dintre antidiabeticele orale disponibile, în caz de intoleranță sau de contra-indicații la sulfoniluree hipoglicemice.

- în triplă- terapie, în asociere cu metformina și cu o sulfoniluree, dintre antidiabeticele orale disponibile recomandate.

- în triplă- terapie, în asociere cu metformina și cu insulina.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Date clinice:

Eficacitatea și toleranța medicamentului canagliflozin au fost evaluate în șapte studii de fază III cu variația HbA1c ca și criteriu obiectiv de selectare, după cum urmează:

Ca și biterapie, în asocieră cu **metformina**, canagliflozin a fost superior grupului placebo la 26 de săptămâni, cu o diferență între grupuri de -0,6% HbA1c pentru doza de 100 mg și -0,8% pentru doza de 300 mg într-un studiu care a inclus 1284 de pacienți. Un studiu a demonstrat non-inferioritatea sa la glimepirid după 52 săptămâni de tratament cu 26 - 30% abandonuri printre cei 1452 pacienți incluși.

Ca și triterapie asociativă cu **metformina** și o **sulfamidă**, canagliflozin a fost superior grupului placebo (diferență de - 0,7% și, respectiv, -0,9% pentru dozele de 100 și respectiv 300 mg) la 26 săptămâni într-un studiu ce a inclus 469 de pacienți. Un studiu a arătat superioritatea canagliflozin numai pentru doza de 300 mg, comparativ cu sitagliptin 100 mg, respectiv, 34 și 45% de abandonuri de 755 de pacienți înrolați.

În asocieră cu **insulină** și **metformina**, un sub-studiu a demonstrat superioritatea canagliflozin față de placebo (diferență de -0,7 și -0,8 pentru 100 și 300 mg de doze) într-un subgrup de 432 pacienți.

Metodologia folosită nu permite precizarea eficienței medicamentului canagliflozin atât ca monoterapie, cât și ca bi- terapie în asocieră cu o sulfoniluree sau cu insulina.

Studii clinice de fază III	Durata (sapt)	Nr pacienți	Doza (mg)	Diferența HbA1c (%)	Rezultat vs placebo
Bi-terapie (+ Metformin)	26	1284	100	-0,6	superior
			300	-0,8	superior
Bi-terapie (+ Glimepirid)	52	1452	100		non-inferior
			300		non-inferior
Tri-terapie (+ Metformin+Sulfonamide hipoglicemizante)	26	469	100	-0,7	superior
			300	-0,9	superior
Tri-terapie (+ Metformin+Sitagliptin)	52	755	100		
			300		superior
Tri-terapie (+ Metformin+ Insulina)		432	100	-0,7	superior
			300	-0,8	

Cele mai frecvente **reacții adverse** au fost hipoglicemii, infecții ale tractului urinar și micotice vulvo-vaginale, precum și o polakiurie / poliurie. S-au raportat reacții adverse cauzate de depleția de volum.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Sumarul beneficiului terapeutic conform raportului HAS

Mono-terapie	Insuficient
Bi-terapie (+ Metformin)	Important
Bi-terapie (+ Sulfonamide hipoglicemiante)	Insuficient
Bi-terapie (+ Insulina)	Insuficient
Tri-terapie (+ Metformin+Sulfonamide hipoglicemiante)	Important
Tri-terapie (+ Metformin+ Insulina)	Moderat

Solicitantul a depus acest raport de evaluare atât pe suport de hârtie cât și pe suport electronic.

2.2. NICE/SMC

MONOTERAPIE

Nu este publicat pe site-ul oficial al *Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie* (NICE) un raport de evaluare pentru canagliflozin utilizat ca monoterapie în cazul pacienților diagnosticați cu diabet zaharat tip II.

Raportul *Consortiului Scoțian al Medicamentului* (SMC) [SMC \(963/14\)](#) nu recomandă administrarea medicamentului canagliflozin ca monoterapie pacienților cu diabet zaharat tip II, întrucât compania a depus dosarul spre evaluare tehnică și a solicitat evaluarea acestui medicament numai în dubla și tripla terapie.

DUBLA-TERAPIE DE ASOCIERE

Raportul NICE (TA 315 din [iunie 2014](#)) privind medicamentul canagliflozin menționează că acesta poate fi utilizat **în asociere cu metforminum**, ca **biterapie** în tratamentul diabetului zaharat tip II, cu următoarele restricții:

- doar dacă o sulfoniluree este contraindicată sau nu este tolerată
- pacientul prezintă risc semnificativ de hipoglicemie sau consecințe ale hipoglicemiei.

De asemenea în raport se precizează că medicamentul canagliflozin **în asociere cu insulina** sau cu alte antidiabetice este recomandat în tratamentul diabetului zaharat tip II.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

SMC prin raportul său nr.963/14 a acceptat utilizarea medicamentului canagliflozin cu restricție pentru tratamentul adulților cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip II, pentru îmbunătățirea controlului glicemic fiind administrat ca: și terapie adjuvantă în combinație cu alți produși medicinali hipoglicemianți inclusiv insulina când acestea împreună cu dieta și exercițiul fizic nu conferă un control glicemic adecvat.

SMC în raportul (963/14) restricționează utilizarea canagliflozin în tratamentul pacienților diagnosticați cu diabet zaharat tip II ca biterapie și permite administrarea sa numai în următoarele situații:

- în asocieră cu metforminum

TRIPLA-TERAPIE DE ASOCIERE

Raportul **NICE (TA 315 din iunie 2014)** privind medicamentul canagliflozin recomandă utilizarea fără restricții a canagliflozinului în tripla terapie pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu diabet tip II, în asocieră cu:

- metforminum și o sulfoniluree
- metforminum și o tiazolidindione (pioglitazona)
- insulina
- insulin și un alt antidiabetic

Conform **SMC (raport 963/14)**, utilizarea canagliflozin este permisă în tripla terapie a pacienților diagnosticați cu diabet zaharat tip II **numai în următoarele situații:**

- în asocieră cu metforminum și o sulfoniluree*
- în asocieră cu metforminum și o tiazolidindione* (pioglitazona)
- în asocieră cu insulina și sulfoniluree*
- în asocieră cu insulina și tiazolidindione* (pioglitazona)

* Sulfonilureea și tiazolidindionea sunt considerate terapii standard pentru diabet zaharat tip II de către experții din cadrul SMC.

2.3. IQWIG/GB-A

MONOTERAPIE, DUBLA-TERAPIE DE ASOCIERE și TRIPLA-TERAPIE DE ASOCIERE

Beneficiul adițional adus de utilizarea canagliflozin ca **monoterapie, dubla și tripla terapie** în diabetul zaharat tip II a fost evaluat comparativ cu alte medicamente antidiabetice în cadrul raportului *Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania (IQWIG) IQWIG[A14-12] din iunie 2014*. Medicamentele antidiabetice utilizate drept comparatori pentru canagliflozin au fost propuse de către experții din cadrul G-BA.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Concluziile acestui raport sunt prezentate în tabelul următor.

Terapie	Comparatori	Beneficiu adițional față de comparatorul ales
Canagliflozin	Sulfoniluree (Glibenclamida; glimepirida)	nu a fost demonstrat
Canagliflozin + metformin	Metformin+ Sulfoniluree (Glibenclamida; glimepirida)	
Canagliflozin + sulfoniluree	Metformin + sulfonilurea (glibenclamide, glimepiride)	
canagliflozin + metformin + sulfoniluree	Insulina umana + metformin	
Canagliflozin + insulin (+/-antidiabetice orale)	Insulina umana + metformin	

Concluzia acestui raport a fost că nu s-a putut demonstra existența unui beneficiu adițional adus de medicamentul canagliflozin față de comparatorii propuși de Comitetul Federal Comun. Experții din cadrul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania recomandă ca stabilirea unui eventual beneficiu suplimentar (dpdv economic) să fie efectuată de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun.

Raportul GB-A a fost publicat în Septembrie 2014. Acest raport analizează beneficiul adițional al medicamentului canagliflozin în comparație cu comparatorii aleși. Un sumar al acestui raport se poate regăsi mai jos:





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

MONOTERAPIE

Indicație	Subindicație	Comparator ales	Beneficiu adițional față de comparatorul ales
Monoterapie	Când dieta și exercițiile fizice singure nu asigură un control glicemic adecvat și <u>utilizarea de metformin este considerată inadecvată</u> din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor	O sulfoniluree (glibenclamid sau glimepirid)	Nu a fost dovedit un avantaj suplimentar

Experții germani au apreciat că prețul terapiei anuale cu canagliflozin este superior costului terapilor anuale cu glibenclamid sau glimepirid.

DUBLA-TERAPIE DE ASOCIERE și TRIPLA-TERAPIE DE ASOCIERE

Indicație	Subindicație	Adjuvanți	Adjuvant (ți) ales (și)	Comparator ales	Beneficiu adițional față de comparatorul ales
Terapie adjuvantă (bi -terapie)	Ca și terapie adjuvantă la tratamentul <u>cu alte produse de scădere a glicemiei medicamente, inclusiv insulina</u> , atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic adecvat	Alte medicamente care scad glucoza (<u>cu excepția insulinei</u>)	Metformina	Metformina + o sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepirid)	Nu a fost dovedit un avantaj suplimentar
			O sulfoniluree	Metformina + sulfonilurea (glibenclamidă sau glimepirid)	
Terapie adjuvantă (tri -terapie)		Alte cel puțin două medicamente care scad glucoza (<u>cu excepția insulinei</u>)	Metformina + o sulfoniluree	Metformina + insulina umană***	
Terapie adjuvantă (bi sau tri -terapie)		În asociere cu <u>insulina (cu sau fără un medicament anti-diabetic oral)</u>	Metformina + / - medicament anti-diabetic oral	Metformina + insulina umană***	





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Referitor la costurile anuale ale dublelor și triplelor terapii cu medicamentele menționate în tabelul de mai sus, experții germani au apreciat următoarele:

- prețul dublei terapii anuale cu canagliflozin + metformin este superior costului dublelor terapii anuale cu glibenclamid sau glimepirid+ metformin.
- prețul dublei terapii anuale cu canagliflozin + glibenclamid sau glimepirid este superior costului dublelor terapii anuale cu glibenclamid sau glimepirid+ metformin.
- prețul triplei terapii anuale cu canagliflozin + glibenclamid sau glimepirid + metformin este superior costului dublei terapii anuale cu insulina NPH + metformin.
- prețul triplei terapii anuale cu canagliflozin + insulina NPH + metformin este superior costului dublei terapii anuale cu insulina NPH + metformin
- prețul dublei terapii anuale canagliflozin + insulina umana (insulina NPH) este superior costului dublei terapii anuale cu insulina NPH + Metformin

Deși a fost inclus în lista medicamentelor compensate 100% în Germania în anul 2014, conform raportului HTA publicat pe site-ul ANMDM în 2014, la momentul actual conform datelor depuse de solicitant, canagliflozin nu mai face parte dintre medicamentele rambursate în Germania.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul canagliflozin este rambursat în 14 țări ale Uniunii Europene, 12 țări rambursând 100% (Austria, Belgia, Rep. Cehă, Danemarca, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Suedia), iar 2 țări rambursând parțial (Spania 90% și Croația 50%).

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul prezintă în rubrica "Comparator" medicamentul: **dapagliflozin**.

Comparatorul ales de solicitant pentru calcularea costurilor terapiei, dapagliflozin, există pe 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, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, SECȚIUNEA C2 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc", P5 "Programul național de diabet zaharat"

Dapagliflozin (FORXIGA 10 mg) **respectă prevederile OMS 861/2014 privind alegerea comparatorului.**

Calculul comparativ al costurilor terapiilor

Canagliflozin se administrează oral 100 mg o dată pe zi de preferat înainte de prima masă a zilei. doza poate fi crescută la 300 mg o dată pe zi pentru pacienții care tolerează canagliflozin 100mg o dată pe zi, care prezintă RFG_e ≥ 60 ml/min/1.73m² sau CrCl ≥ 60 ml/min și care necesită un control glicemic mai



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

strict. Tratatamentul cu canagliflozin trebuie întrerupt dacă RFG_e este persistent < 45 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 45 ml/min.

Prețul medicamentului canagliflozin (cutie x blistere PVC/Al x 30 comprimate filmate) este de 210,12 RON concentrația de 100 mg.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru Canagliflozinum 0.20g, prin urmare se va aprecia costul terapiei anuale în funcție de această doză.

Costul anual al terapiei cu doza de 200 mg va fi:

2 comprimate de 100mg/zi x 7 zile x 52 săptămâni = 7,00 RON x 2cp x 7 zile x 52 săptămâni = **5096 RON/an**

Dapagliflozin A10BX09 FORXIGA 10 mg (AstraZeneca AB)- ambalat în cutie x blistere Al/Al x 30 x 1 comprimat filmat (unitate dozată) are prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 203,81 RON.

Conform RCP-ului FORXIGA (EMA 08/05/2015), doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, atât în cazul monoterapiei, cât și ca tratament adjuvant asociat cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru dapagliflozin este de 10 mg, prin urmare se va aprecia costul terapiei anuale și în funcție de această doză.

Costul anual al terapiei cu doza de 10 mg va fi de 2472,89 RON/an:

(203,81 Roni /30 cp) x 1 doză/zi x 7 zile x 52 săptămâni = 2472,89 RON/an

Diferența costului anual al terapiei al DCI canagliflozin 100 mg față de comparatorul ales dapagliflozin este 51,47%. Se poate observa că medicamentul canagliflozin nu aduce economii la buget.

Opțiuni posibile în dubla-terapie sunt:

1. (Canagliflozin + Metformin) comparativ cu (Dapagliflozin+ Metformin)
2. (Canagliflozin + Glimepirid) față de (Dapagliflozin + Glimepirid)
3. (Canagliflozin + Insulina) comparativ cu (Dapagliflozin + Insulină).

Pentru realizarea analizei comparative a costurilor terapiei, au fost selectate din *Catalogul Național al Prețurilor pentru Medicamentele de Uz Uman autorizate pentru a fi Puse pe Piață (CANAMED)*, ediția decembrie 2015 medicamentele corespunzătoare DCI-urilor canagliflozin, metformin, și dapagliflozin cu prețul cel mai mic.

1. Compararea terapiei asociate: canagliflozin cu metformin față de dapagliflozin și metformin

Metforminum

METFORMIN® 500mg (Arena Group Sa - Romania) se comercializează sub formă de Cutie x 1 flacon din polietilena x 60 comprimate, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 5,02 RON.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Conform RCP-ului METFORMIN[®], doza inițială recomandată este de 500 mg clorhidrat de metformină (un comprimat Metformin 500 mg) de 2-3 ori pe zi. În cazul în care răspunsul glicemic nu este satisfăcător, doza zilnică se crește treptat, sub supraveghere medicală atentă, la intervale de câteva zile până la 2 săptămâni, până la atingerea dozei eficiente. Doza maximă recomandată este de 3 g metformină (6 comprimate Metformin 500 mg) pe zi.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru metforminum este de 2g, prin urmare aceasta va fi doza folosită în calculul costului terapiei.

Prețul tratamentului săptămânal cu metformin este de 2,24 RON,
(0.08 RON/cp x 4 cp)/zi x 7 zile= 2,24 RON / săptămâna
iar **anual**, costul terapiei este de 161,61 RON.
2,24 RON / săptămâna x 52 săptămâni =**116,48 RON**

Costul anual al biterapiei:

- Canagliflozin 100 mg + Metformin este de **5212,48 RON/an**.
5096 +116,48 =5212,48 RON/an
- Asocierea Dapagliflozin + Metformin are un cost de **2589,37 RON/an**
2472,89 RON/an +116,48 RON/an= 2589,37 RON/an
(5212,48 RON/an-2589,37 RON/an)/ 5212,48 RON/an X100= 50,32%

Se observă că **biterapia cu medicamentul canagliflozin 100 mg și metformin este mai costisitoare cu 50,32%** față de terapia dapagliflozin și metformin, deci medicamentul **canagliflozin nu aduce economii bugetare** în această asocieră.

2. Compararea terapiei asociate: canagliflozin cu glimepirid față de dapagliflozin cu glimepirid

Glimepiridum

GLIMEPIRIDE 2mg (Actavis Group Hf - Islanda) se comercializează sub forma de cutie x 2 blistere din PVC/Al x 15 comprimate, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 5,56 RON.

Conform RCP-ului Glimepiride 2mg, doza se stabilește în funcție de rezultatele determinărilor valorilor glicemiei și glicozuriei. Doza inițială recomandată este 1 mg glimepiridă pe zi.

Dacă se obține un control eficient al glicemiei, această doză trebuie utilizată pentru tratamentul de întreținere.

În cazul în care nu se obține un control satisfăcător al bolii, doza trebuie crescută pe baza controlului glicemic, în etape cu un interval de circa 1-2 săptămâni între ele, până la 2, 3 sau 4 mg glimepiridă pe zi. O





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

doză mai mare de 4 mg glimepiridă pe zi determină rezultate mai bune doar în cazuri excepționale. Doza maximă recomandată este 6 mg glimepiridă pe zi.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru glimepiride este de 2 mg, prin urmare aceasta va fi doza folosită în calculul costului terapiei.

Prețul tratamentului anual cu **Glimepiride 2mg** este de **69,16 RON**.

$5096 + 69,16 = 5165,16 \text{ RON/an}$

$2472,89 + 69,16 = 2542,05 \text{ RON/an}$

$(5165,16 - 2542,05) / 5165,16 \times 100 = 50,78\%$

Se observă că **biterapia cu medicamentul canagliflozin 100 mg și glimepiride este mai costisitoare cu 50,78%** față de terapia dapagliflozin și glimepiride, deci medicamentul **canagliflozin nu aduce economii bugetare** în această asociere.

3. Compararea terapiei asociate: canagliflozin și tiazolidindiona față de dapagliflozin și tiazolidindiona

Pioglitazona Aurobindo 30mg (Aurobindo Pharma Limited – Malta) se comercializează sub forma de cutie x blistere poliamida/Al/PVC x 30 comprimate, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 52,74 RON.

Conform RCP-ului Pioglitazona Aurobindo 30mg tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută în trepte până la 45 mg o dată pe zi.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru pioglitazonă este de 30 mg, prin urmare aceasta va fi doza folosită în calculul costului terapiei.

Costul terapiei anuale cu Pioglitazona Aurobindo 30mg este 640,64 RON.

$5096 + 640,64 = 5736,64 \text{ RON/an}$

$2472,89 + 640,64 = 3113,53 \text{ RON/an}$

$(5736,64 - 3113,53) / 5736,64 \times 100 = 45,72\%$

Se observă că **biterapia cu medicamentul canagliflozin 100 mg și Pioglitazona este mai costisitoare cu 45,72%** față de terapia dapagliflozin și pioglitazona, deci medicamentul **canagliflozin nu aduce economii bugetare** în această asociere.

4. Compararea terapiei asociate: canagliflozin și o insulină bazală față de dapagliflozin și o insulină bazală

Am folosit în analiza noastră **Insulinum Detemir (Levemir Penfil 100 UI/ml – Novo Nordisk A/S - Danemarca)** – cutie x 5 cartușe din sticlă x 3 ml sol.inj.) care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 271,57 RON.

Conform RCP, detemir este recomandat a fi utilizat o dată pe zi într-o doză inițială de 10 unități sau 0,1-0,2 unități/kg. 1 ml soluție conține insulină detemir* 100 unități (echivalent la 14,2 mg). 1 cartuș conține 3 ml echivalent cu 300 unități.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO –ATC doza zilnică medie (DDD) pentru **Insulinum Detemir** este de 40 U, prin urmare aceasta va fi doza folosită în calculul costului terapiei.

Costul terapiei anuale cu Levemir Penfil este de **2636 RON**.

$(40 \text{ U} \times 271,57 \text{ RON}) / (5 \text{ cart} \times 300 \text{ U}) \times 7 \text{ zile} \times 52 \text{ săptămâni} = 2636 \text{ RON/an}$

$5096 + 2636 = 7732 \text{ RON/an}$

$2472,89 + 2636 = 5108,89 \text{ RON/an}$

$(7732 - 5108,89) / 7732 \times 100 = 33,92\%$

Se observă că **biterapia cu medicamentul canagliflozin 100 mg și Insulinum Detemir este mai costisitoare cu 33,92%** față de terapia dapagliflozin și Insulinum Detemir, deci medicamentul **canagliflozin nu aduce economii bugetare** în această asocieră.

Intrucât există o diferență foarte mare între costul mono terapiei cu canagliflozin vs monoterapia cu dapagliflozin și anume de **51,47%** apreciem că prețul triplelor terapii listate mai jos ar determina un **impact bugetar pozitiv la bugetul acestui an**.

Posibile opțiuni în tripla terapie, în care se respectă definiția comparatorului din OMS 861/2014 sunt:

1. Canagliflozin + Metformin + Sulfoniluree (Glimepirid) comparativ cu Dapagliflozin + Metformin + Sulfoniluree
2. Canagliflozin + Metformin + Tiazolidindiona (Pioglitazona) comparativ cu Dapagliflozin + Metformin + Tiazolidindiona
3. Canagliflozin + Pioglitazon + Insulina comparativ cu Dapagliflozin + Pioglitazon + Insulina

5.1. PUNCTAJ- monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR insuficient	0	15
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC - nu recomandă administrarea de Canagliflozin ca monoterapie pacienților cu diabet zaharat tip II	0	
1.3 IQWIG/GB-A – există rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei – generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	40 PUNCTE	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

5.2. PUNCTAJ- dubla terapie de asociere (canagliflozin +metformin)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR: Important	15	22
1.2. NICE – recomandare cu restricții SMC - recomandă utilizarea cu restricții	7	
1.3 IQWIG/GB-A – exista rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei –generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	47 PUNCTE	

5.3 PUNCTAJ- dubla terapie de asociere (canagliflozin +sulfonamide hipoglicemiante)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR: Insuficient	0	22
1.2. NICE – recomandare cu restricții SMC - nu recomandă aceasta asociere	7	
1.3 IQWIG/GB-A – exista rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei –generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	47 PUNCTE	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5.4 PUNCTAJ- dubla terapie de asociere (canagliflozin +insulina)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR: Insuficient	0	30
1.2. NICE – recomandare fără restricții SMC - nu recomandă aceasta asociere	15	
1.3 IQWIG/GB-A – exista rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei – generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	55 PUNCTE	

5.5. PUNCTAJ- tripla terapie de asociere (canagliflozin +metformin + sulfonamide hipoglicemiante)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR: Important	15	45
1.2. NICE – recomandare fără restricții SMC - recomandare fără restricții	15	
1.3 IQWIG/GB-A – exista rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei – generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	70 PUNCTE	



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5.6. PUNCTAJ- tripla terapie de asociere (canagliflozin +metformin+ insulina)

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – SMR: Moderat	7	37
1.2. NICE – recomandare fără restricții SMC - nu recomandă aceasta asociere	15	
1.3 IQWIG/GB-A – exista rapoarte de evaluare pentru canagliflozin	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
3. Costurile terapiei – generează cheltuieli mai mari cu cel puțin 5% față de comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ		62 PUNCTE

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Canagliflozinum administrat ca **mono-terapie**, in diabetul zaharat tip II **nu întrunește punctajul** de admitere condiționată 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.

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Canagliflozinum administrat ca **bi- terapie (canagliflozin +metformin; canagliflozin +sulfonamide hipoglicemiante; canagliflozin+insulina)** in diabetul zaharat tip II **nu întrunește punctajul** de admitere condiționată 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.

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Canagliflozinum administrat ca **tri- terapie (canagliflozin +metformin + sulfonamide hipoglicemiante; canagliflozin +metformin + insulina)** in diabetul zaharat tip II **întrunește punctajul de admitere condiționată 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.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

