



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: DAPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE:

CA TRIPLĂ TERAPIE ORALĂ, ÎN ASOCIERE CU METFORMINUM ȘI SULFONILUREE
CÂND ACESTEA ÎMPREUNĂ CU DIETA ȘI EXERCIȚIILE FIZICE NU ASIGURĂ
UN CONTROL GLICEMIC CORESPUNZĂTOR

Data depunerii dosarului	08.09.2016
Număr dosar	31660

PUNCTAJ: 47



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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dapagliflozinum

1.2. DC: Forxiga

1.3 Cod ATC: A10BK01

1.4. Data eliberării APP: 12.11.2012

1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB – Sudia

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	10 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Blister din Al/Al perforat 30 x 1 comprimat filmat

1.8. Pret (RON) – Conform CaNaMed publicat în 28 aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	203.04 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6.77 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tratament adjuvant asociat: în asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător		10 mg administrate o dată pe zi	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	Tratament cronic

Insuficiență renală

- utilizarea Forxiga nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (pacienți cu clearance al creatininei [ClCr]<60 ml/min sau cu rata estimată a filtrării glomerulare [RFGe]<60 ml/min/1,73 m²).
- nu se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiență hepatică

- nu este necesară ajustarea dozelor 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.



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

Vârstnici (≥ 65 ani)

- trebuie luate în considerare funcția renală și riscul depleției volemice.
- datorită experienței terapeutice limitate la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani, inițierea tratamentului cu dapagliflozin nu este recomandată.

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la copii și adolescenți (0-18 ani) nu au fost stabilite din lipsă de date.

WHO/ATC: DDD este 10 mg dapagliflozinum.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Dapagliflozinum a fost evaluat tehnic în vederea rambursării ca tratament în diabetul zaharat tip 2 pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste (pentru îmbunătățirea controlului glicemic) în asociere cu alte medicamente antidiabetice orale, inclusiv insulină, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător [2].

În cazul în care obiectivul glicemic nu poate fi realizat cu un singur agent, se recomandă o terapie combinată cu metformin și sulfonilureele ca medicamente de primă intenție, monitorizarea greutateii și a hipoglicemiei.

Dacă pacientul prezintă intoleranță sau contraindicații la sulfoniluree și $HbA1c < 1\%$ se recomandă asocierea metforminului cu repaglinidă (în cazul unui aport alimentar neregulat), inhibitori de alfa-glucozidază (dacă se înregistrează hipoglicemie) sau DPP4/gliptine (hipoglicemie și creștere în greutate).

În situația unei intoleranțe sau contraindicații la metformin dacă valoarea $HbA1c < 1\%$ se pot administra inhibitori de alfa-glucozidază sau inhibitori DPP4 în asociere cu o sulfoniluree. Utilizarea analogilor GLP-1 este recomandată în dubla terapie dacă $IMC \geq 30$ kg/m² sau dacă se înregistrează creșterea greutateii după administrarea de insulină. Dacă obiectivul glicemic nu este atins după administrarea dublei terapii metformin+sulfoniluree și $HbA1c < 1\%$ se recomandă asocierea inhibitorilor alfa-glucozidazei cu DPP4/gliptine.

Unii inhibitori ai cotransportorilor de sodiu/glucoză de tip 2 pot reprezenta instrumente terapeutice adiționale antidiabeticelor orale disponibile în diabetul zaharat tip 2 controlat insuficient:

- dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin ca terapie dublă în asociere cu metformină (în caz de intoleranță sau contraindicații la sulfonamide),
- canagliflozin, empagliflozin ca terapie triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree.

Societatea Americană de Endocrinologie Clinică a inclus recent grupul SGLT2 în strategia terapeutică pentru diabetul zaharat tip 2.

În vederea evaluării triplei terapii dapagliflozin+metformin+sulfamidă hipoglicemiantă sau sitagliptină au fost luate în considerare rezultatele a două studii clinice de fază III:

- D1693C00005 versus placebo+metformin+sulfamidă hipoglicemiantă,



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

- D1690C000010 dapagliflozin+sitagliptin±metformin versus placebo+sitagliptin±metformin

Deoarece această ultimă asocieră nu face obiectul indicației evaluate în raport, studiul clinic D1690C000010 nu a fost descris în prezentul raport.

Studiul clinic D1693C00005

Este un studiu clinic de superioritate, multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb cu grup paralel.

Faza de supraveghere a avut o durată scurtă (24 săptămâni). A fost investigată superioritatea dapagliflozinei 10mg/zi în asocieră cu metformin și o sulfoniluree comparativ cu placebo+metformin+sulfoniluree în ceea ce privește controlul glicemic (reducerea HbA1c).

Pacienții au fost urmăriți timp de 52 săptămâni, în vederea evaluării siguranței utilizării și a toleranței dapagliflozinei 10mg în asocieră cu metformin și o sulfamidă.

Criterii de includere:

- diabet de tip 2,
- vârsta ≥ 18 ani,
- după tratament cu metformin și o sulfamidă (doza metformin ≥ 1500 mg/zi, doza maximă tolerată \leq doza de sulfamidă cu cel puțin 8 săptămâni anterior recrutării, $7.7\% \leq \text{HbA1c}$ la înrolare $\leq 11\%$ și $7.7\% \leq \text{HbA1c}$ în momentul randomizării $\leq 10.5\%$).

Criterii de nonincludere:

- diabet zaharat tip I, diabet MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), diabet secundar și insipid,
- antecedente de cetoacidoză diabetică (CAD),
- stare de „rău diabetic” controlat simptomatic (poliurie, polidipsie, creștere în greutate $>10\%$ cu 3 luni anterior includerii),
- glicemie *a jeun* > 270 mg/Dl,
- indice al masei corporale (IMC) ≥ 45 kg/m²

Obiectivul principal urmărit: valoarea HbA1C după 24 sau 52 săptămâni.

Rezultate:

- 219 pacienți au fost randomizați în două grupuri a câte 109 (dapagliflozin+metformin+sulfamidă vs. placebo+metformin+sulfamidă). Anterior randomizării un pacient a decedat;
- 93% dintre participanții la studiu au finalizat o perioadă de monitorizare de 24 săptămâni și au fost înscriși în faza de prelungire (28 săptămâni). 190 dintre aceștia au finalizat faza de 28 săptămâni;
- mediana vârstei 61 ani, 35% dintre pacienți ≥ 65 ani;
- 49% au fost bărbați și 51% femei (57% femei în grupul dapagliflozinei comparativ cu 43% în grupul placebo);



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

- greutatea medie 89 kg; 96% aveau IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$ și 63% obezi IMC $\geq 30 \text{kg/m}^2$;
- 86% prezentau la includere antecedente cardiovasculare (majoritatea hipertensiune arterială);
- perioada medie de la diagnosticare a fost 9.45 ani (37% fiind diagnosticați de cel puțin 10 ani);
- la includere valoarea medie a HbA1c a fost 8.08% în grupul dapagliflozinei și 8.24% în grupul placebo;
- ratele de filtrare glomerulară (RFG) estimate la momentul inițial au fost comparabile între grupuri
 - 30% dintre pacienți prezentau RFG $\geq 90 \text{ml/min/1,73m}^2$,
 - 58% aveau insuficiență renală ușoară, RFG cuprins între 60 și 90ml/min/1,73m^2 ,
 - 12% cu insuficiență renală moderată, RFG cuprins între 30 și 60ml/min/1,73m^2 ,
- după 24 săptămâni de tratament s-a observat reducerea semnificativă a valorii HbA1c în grupul dapagliflozinei 10 mg comparativ cu placebo: -0,86% versus -0,17% (diferența între grupuri -0,69%, IC95% [-0,89 ; -0,49] $p < 0,0001$),
- după 52 de săptămâni valoarea HbA1c s-a redus cu -0,81% în brațul dapagliflozinei comparativ cu -0,08% în brațul placebo (diferența între grupuri -0,74%, IC95% [-1,01 ; -0,46]).

Referitor la profilul de siguranță, în raport se menționează că frecvența evenimentelor adverse raportate de pacienții din grupurile dapagliflozin și placebo este comparabilă după 24 sau 52 săptămâni de monitorizare. După 24 sau 52 de săptămâni nu a fost raportat niciun episod de hipoglicemie severă dar s-au înregistrat:

- episoade de hipoglicemie ușoară (după 24 săptămâni) - 12,8% dintre pacienți tratați cu dapagliflozină comparativ cu 3,7% dintre cei care au primit placebo,
- episoadele de hipoglicemie ușoară au fost frecvent raportate și după 52 de săptămâni: 15,6% în brațul dapagliflozinei comparativ cu 8,3% în brațul placebo,
- un număr mic de pacienți a necesitat reducerea dozelor de sulfonamidă,
- un singur pacient din grupul dapagliflozinei a fost exclus din studiu datorită hipoglicemiei recurente (după apariția a 16 episoade minore),
- la 52 de săptămâni 11 pacienți (10%) din grupul dapagliflozinei și unul singur (0,9%) din grupul placebo au raportat cel puțin un caz de infecție genitală; aceste evenimente au fost ușoare până la moderate ca intensitate și s-au înregistrat mai ales la femei,
- anomaliile biologice referitoare la disfuncția sau insuficiența renală au fost rare dar mai frecvente în grupul dapagliflozinei comparativ cu placebo (1,8% în grupul dapagliflozinei și 0% în grupul placebo).

În vederea estimării toleranței pe termen lung a fost realizată o analiză a datelor provenite din 19 studii clinice de fază IIb/III cu o durată maximă de 208 săptămâni care au fost prezentate la FDA în decembrie 2013. Datele au fost colectate de la 5936 de pacienți din grupul dapagliflozin și 3403 din grupul de control. În urma acestei evaluări FDA a punctat faptul că dapagliflozin poate determina evenimente nedorite: cardiovasculare precoce, cancer de vezică urinar, infecții urinare și genitale, depleție volemică,





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

evenimente renale, valori crescute ale colesterolului LDL și a acordat autorizația de punere pe piață pentru Forxiga.

Cazuri grave de cetoacidoză diabetică care pot influența prognosticul vital au fost raportate spontan sau prin publicații de specialitate pentru dapagliflozin, canagliflozin și empagliflozin [3-5].

Analiza a relevat în anumite cazuri un profil atipic cu niveluri glicemice moderat crescute, de aceea FDA a emis o atenționare referitoare la riscul inhibitorilor SGLT2 de a produce acidoză la nivel sanguin.

Comitetul responsabil cu Farmacovigilența și Evaluarea Riscului (PRAC) din cadrul EMA a reexaminat medicamentele antidiabetice inhibitori ai SGLT2 și a propus măsuri în vederea minimizării apariției riscului de cetoacidoză diabetică [6].

Cetoacidoza diabetică reprezintă o complicație gravă a diabetului zaharat cauzată de un nivel scăzut al insulinei. Cazuri rare, dar care pun în pericol viața, unele atipice (apărute chiar dacă glicemia nu era atât de crescută) au fost raportate la pacienții care iau inhibitori de SGLT2 pentru diabet zaharat de tip 2.

O prezentare atipică a cetoacidozei diabetice poate întârzia diagnosticul și tratamentul de aceea, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare posibilitatea de apariție a cetoacidozei la pacienții care iau inhibitori de SGLT2.

În prezent există trei inhibitori de SGLT2 autorizați în UE (canagliflozin, dapagliflozin și empagliflozin) disponibili pentru utilizare ca monoterapie sau în asociere cu metformin, în conformitate cu următoarele denumirile comerciale: Ebysect (dapagliflozin/metformin), Edistride (dapagliflozin), Forxiga (dapagliflozin), Invokana (canagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin), Vokanamet (canagliflozin/metformin) și Xigduo (dapagliflozin/metformin).

Pacienții care iau oricare dintre aceste medicamente trebuie să cunoască simptomele de cetoacidoză diabetică: pierderea rapidă în greutate, greață sau vărsături, dureri de stomac, sete excesivă, intensificarea și profunzimea respirației, confuzie, somnolență sau oboseală, miros dulce al respirației, gust dulce sau metalic în gură, miros diferit al urinei sau transpirației.

Dacă cetoacidoza este suspectată sau confirmată tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reluarea acestuia decât după identificarea și rezolvarea cauzelor. PRAC recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori SGLT2 la pacienții internați pentru proceduri chirurgicale majore sau patologii grave.

Dapagliflozin este un medicament adjuvant în diabetul zaharat tip 2 insuficient controlat prin dietă și exerciții fizice. Raportul beneficiu/risc pentru tripla terapie dapagliflozin+metformin+sulfamidă hipoglicemiantă este considerat moderat. Forxiga nu prezintă beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) iar datele disponibile nu permit estimarea impactului asupra morbidității, mortalității și calității vieții pentru pacienții diagnosticați cu diabet tip 2.

Comisia de Transparență a emis aviz favorabil pentru includerea pe lista medicamentelor rambursabile în sistemul asigurărilor sociale de sănătate și în spitale pentru dapagliflozin administrat în asociere cu metformin și o sulfamidă hipoglicemiantă, în procent de compensare 30%.



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

2.2. NICE

Dapagliflozin a fost evaluat în noiembrie 2016 de către autoritățile competente din Marea Britanie ca triplă terapie pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 [7].

Medicamentul cu DCI Dapagliflozin este recomandat ca opțiune terapeutică în tratamentul diabetul zaharat tip 2 pentru pacienții adulți numai în combinație cu metformin sau o sulfoniluree.

Comitetul de Evaluare a subliniat că rezultatele analizei comparative a dapagliflozinei cu inhibitori de 4-dipeptidilpeptidază (DPP-4) diferă. Astfel conform modelului propus de compania solicitantă dapagliflozin este mai ieftin și mai eficient comparativ cu inhibitorii DPP-4 în timp ce grupul experților evaluatori a calculat un QALY pentru dapagliflozin de 37 997 £. Ambele estimări s-au bazat pe diferențe foarte mici privind costurile și valorile QALY ceea ce explică într-o oarecare măsură estimările diferite ale cost-eficacității. Analizele nu au luat în considerare beneficiile medicamentului dapagliflozin privind calitatea vieții, de aceea scorul ICER este supraestimat. Nu au fost constatate diferențe semnificative de cost-eficacitate la inhibitori selectivi ai cotransportorilor 2 (SGLT-2); dintre aceștia 2 sunt deja recomandați pentru a fi utilizați în terapia triplă.

Îngrijirea individualizată prezintă importanță majoră în managementul diabetului deci medicii clinicieni împreună cu pacienții vor decide care inhibitor SGLT2 este potrivit.

Experții reprezentanți ai pacienților consideră dapagliflozin un medicament eficace, ușor și flexibil de administrat (mai ales pentru cei care au fobie de ace) care a crescut încrederea pacienților în capacitatea de auto-gestionare a bolii și a amânat progresia bolii și necesitatea administrării tratamentelor injectabile (insulina).

Beneficiul adițional al tratamentului cu dapagliflozin este scăderea tensiunii arteriale și eliminarea din tratamentul administrat a medicamentelor hipotensoare. Acest avantaj este confirmat de experții clinicieni alături de scăderea nivelului HbA1c. Inhibitorii de SGLT2 determină și scăderea semnificativă în greutate, obiectiv important pentru bolnavii de diabet tip 2.

Dapagliflozin este un medicament autorizat ca monoterapie (dacă metformin este contraindicat) dar și ca parte a terapiei asociate. Experții clinicieni au precizat că nu există un consens referitor la poziția cea mai potrivită pentru dapagliflozin în cadrul strategiei terapeutice dar consideră potrivită administrarea ca dublă terapie (în asociere cu metformin). În ceea ce privește tripla terapie, administrarea orală este preferabilă celei injectabile; pioglitazona și terapia injectabilă au fost tratamente excluse atât de solicitant cât și de evaluatori argumentul invocat fiind numărul în scădere în fiecare an al pacienților cărora li se prescrie pioglitazonă.

Dapagliflozin este folosit curent în practica clinică și prezintă un profil de siguranță acceptabil.

Datele privind eficacitatea clinică au fost obținute în urma unui studiu clinic (Study 5) și a unei meta-analize de rețea. Comparatorii propuși de companie inhibitori de DPP-4 și alți inhibitori SGLT2 au fost considerați relevanți de experții evaluatori.



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

Pacienții înrolați prezentau diagnosticul diabet tip 2 care nu este controlat corespunzător prin dubla terapie cu metformin și sulfoniuree sau metformin și un inhibitor DPP-4. Compania a utilizat în analiză populația relevantă.

În săptămâna 8 din cadrul studiului 5 s-a demonstrat o reducere semnificativă a tensiunii sanguine determinată de dapagliflozină comparativ cu placebo dar efectul nu a mai fost constatat în săptămâna 52. Experții au considerat acest rezultat drept anormal. În baza feedback-ului constant s-a concluzionat că dapagliflozin prezintă un beneficiu susținut asupra tensiunii arteriale.

Rezultatele obținute au demonstrat că dapagliflozina în tripla terapie este mai eficientă decât placebo pentru reducerea valorii HbA1c și a greutății. Meta-analiza realizată de companie a demonstrat că dapagliflozin prezintă un efect asupra HbA1c similar altor inhibitori SGLT2 și DPP-4 dar inhibitorii SGLT2 determină o scădere în greutate mai accentuată comparativ cu inhibitorii DPP-4. Experții susțin că scăderea în greutate se menține în timp (pentru mai mult de un an). Inhibitorii SGLT2 ar putea reduce riscul de insuficiență cardiac.

Referitor la modelul și ipotezele prezentate de companie, Comitetul de Evaluare a concluzionat că utilizarea ecuațiilor mai vechi UKPDS68 pentru incidența complicațiilor în locul celor actuale UKPDS82 este discutabilă și că presupunerea experților privind continuarea tratamentelor orale și apoi trecerea la insulină reflectă practica clinică. Nu au fost prezentate date referitoare la calitatea vieții pentru dapagliflozin.

2.3. SMC

Consortiului Scoțian al Medicamentului a publicat în data de 7 iulie 2014 pe site-ul oficial raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI dapagliflozin cu nr.799/2012 (se precizează DC: Forxiga) [8].

Datele privind eficacitatea au fost obținute din trei studii de fază III.

În primul studiu analizat, au fost incluși 218 pacienți adulți cu DZ tip II, insuficient controlat (HbA1c 7%-10,5%) cu metformin (administrat în doză de cel puțin 1500mg/zi) și sulfoniluree (administrată în doză de minim 50% din doza maximă recomandată), medicamente administrate în doze stabile timp de minim 8 săptămâni. Pacienții au fost randomizați pentru a primi unul din următoarele medicamente timp de 24 de săptămâni:

- dapagliflozin 10mg administrat o dată/zi
- placebo.

Obiectivul principal a fost variația HbA1c de la valorile inițiale la 24 de săptămâni.

Evoluția indicatorului media celor mai mici pătrate de la valorile inițiale ale HbA1c la 24 de săptămâni a fost de -0,86% pentru dapagliflozin și de -0,17% pentru placebo, diferența dintre cele două rezultate fiind de -0,69% (95%CI:-0,89 la -0,49).

Secundar s-a urmărit influențarea glicemiei, greutății corporale și tensiunii arteriale sistolice (TAS), de către antidiabeticele administrate.



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

Evoluția indicatorului media celor mai mici pătrate de la valorile inițiale ale glicemiei la 24 de săptămâni a fost semnificativ crescută la pacienții care au primit dapagliflozin, comparativ cu cei care au primit placebo, diferența între tratamente fiind de -1,9mmol/L (95%CI:-2,4 la-1,3).

Evoluția indicatorului media celor mai mici pătrate de la valorile inițiale ale greutății corporale la 24 de săptămâni a fost semnificativ crescută la pacienții care au primit dapagliflozin, comparativ cu cei care au primit placebo, diferența între tratamente fiind de -2,07Kg (95%CI:-2,79 la-1,35).

Evoluția indicatorului media celor mai mici pătrate de la valorile inițiale ale TAs la 24 de săptămâni a fost semnificativ crescută la pacienții care au primit dapagliflozin, comparativ cu cei care au primit placebo, diferența între tratamente fiind de -3,76mmHg (95%CI:-7,05 la-0,48).

În următoarele două studii analizate (studiile clinice 18 și 19) au fost incluși pacienți cu DZ tip II (insuficient controlat cu medicamente antidiabetice) și cu boală cardiovasculară, care au fost randomizați pentru a primi dapagliflozin (în doză de 10mg/zi) sau placebo, în asociere cu medicația anterioară înrolării în studiu. În studiul 18 au fost incluși pacienți cu hipertensiune arterială. Dintre pacienții randomizați în aceste studii o parte aveau ca medicație anterioară înrolării în studiu metformin și sulfoniluree (25% dintre pacienții din studiul 18 și 22% dintre pacienții din studiul 19).

Analiza efectuată la pacienții cu metformin și sulfoniluree a evidențiat următoarele modificări:

- pentru studiul 18, variația HbA1c de la includerea în studiu până în săptămâna 24 în grupul de pacienți tratat cu dapagliflozin a fost de 0,6%, iar pentru cel tratat cu placebo de 0%, diferența între rezultatele obținute fiind de 0,5%; 95% CI:-0,7% la -0,4%.
- pentru studiul 18, variația greutății corporale de la includerea în studiu până în săptămâna 24 în grupul de pacienți tratat cu dapagliflozin a fost de 2,2%, iar pentru cel tratat cu placebo de 0%, diferența între rezultatele obținute fiind de 2,2%; 95% CI:-2,9% la -1,5%.
- pentru studiul 19, variația HbA1c de la includerea în studiu până în săptămâna 24 în grupul de pacienți tratat cu dapagliflozin a fost de 0,6%, iar pentru cel tratat cu placebo de 0,1%, diferența între rezultatele obținute fiind de 0,5%; 95% CI:-0,7% la -0,3%.
- pentru studiul 19, variația greutății corporale de la includerea în studiu până în săptămâna 24 în grupul de pacienți tratat cu dapagliflozin a fost de 1,9kg, iar pentru cel tratat cu placebo de 0,8kg, diferența între rezultatele obținute fiind de 1,1kg; 95% CI:-1,8% la -0,3%.

În privința evenimentelor adverse raportate în cele 3 studii s-au observat rate similare între grupurile tratate cu dapagliflozin și cele care au primit placebo (49% versus 51%).

Evenimentele adverse de interes special rezultate din studiile clinice au fost: hipoglicemia, infecțiile genitale, infecțiile urinare și boala renală. Un procent mai mare de pacienți care au primit dapagliflozin au raportat episoade hipoglicemice, comparativ cu cei care au primit placebo: 13% versus 3,7%. Infecțiile genitale au fost raportate de 6 pacienți care au primit dapagliflozin, versus 0 pacienți care au primit placebo, iar infecțiile tractului urinar au fost raportate de 6,4% dintre pacienții care au primit fie dapagliflozin fie placebo.



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

Rezultatele studiilor clinice analizate au evidențiat superioritatea dapagliflozinului versus placebo în controlul HbA1c și un profil de siguranță acceptabil pentru dapagliflozin.

Experții clinicieni scoțieni au considerat că dapagliflozinul reprezintă o alternativă la antidiabeticele inhibitoare de DPP-4, drept pentru care s-a acordat avizul favorabil rambursării dapagliflozinului prin sistemul asigurărilor sociale pentru indicația „ *în asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător,*” cu restricția de utilizare în asociere cu metformin și sulfoniluree, ca o alternativă la antidiabeticele inhibitoare de DPP-4.

2.4. IQWIG/G-BA

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial două rapoarte de evaluare a medicamentului cu DCI Dapagliflozinum în indicația: „ *Tratament adjuvant asociat: În asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător,*”.

Unul dintre cele două rapoarte a evaluat dapagliflozinul și pentru indicația:

„ Monoterapie: Dacă dieta și exercițiile fizice nu asigură un control corespunzător al glicemiei la pacienți la care utilizarea metforminului nu este adecvată din cauza intoleranței,„

Rapoartele datate 12.03.2013 și 29.04.2013 nu prezintă analiza asocierii dintre dapagliflozin, metformin și sulfoniluree, cerută de solicitant. Prin urmare, aceste rapoarte nu vor fi luate în considerare în acordarea punctajului final [9,10].

De asemenea, rapoartele de evaluare a medicamentului dapagliflozin publicate de **Comitetul Federal Comun** pe site-ul oficial nu includ analiza triplei asocieri dapagliflozin, metformin și sulfoniluree. În consecință, nu poate fi acordat punctajul corespunzător depunerii raportului german [11,12].

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Dapagliflozin este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene:

- în 13 țări nivelul de rambursare este 100%: Bulgaria, Croația, Danemarca, Germania, Olanda, Suedia, Letonia, Spania, Slovacia, Slovenia, Luxemburg, Irlanda, Finlanda,
- în Portugalia este compensat în procent de 90%,
- în Estonia, 75%,
- în Ungaria, 70%.



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

4. RECOMANDĂRI ALE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

Ghidul clinic al Asociației Diabetologilor Americani intitulat „Diabetes Care” publicat în 2016 [13], recomandă următoarele triple asocieri de antidiabetice în funcție de statusul pacientului și de comorbiditățile asociate:

- Metformin+Sulfoniluree+ Tiazolidindione
- Metformin+Sulfoniluree+ Inhibitori DPP-4
- **Metformin+Sulfoniluree+ Inhibitori SGLT-2**
- Metformin+Sulfoniluree+ Analogi GLP1
- Metformin+Sulfoniluree+ Insulină
- Metformin+ Tiazolidindione + Sulfoniluree
- Metformin+ Tiazolidindione + Inhibitori DPP-4
- Metformin+ Tiazolidindione + **Inhibitori SGLT-2**
- Metformin+ Tiazolidindione+ Analogi GLP1
- Metformin+ Tiazolidindione+ Insulină
- Metformin+ Inhibitori DPP-4+ Sulfoniluree
- Metformin+ Inhibitori DPP-4+ Tiazolidindione
- Metformin+ Inhibitori DPP-4+ **Inhibitori SGLT-2**
- Metformin+ Inhibitori DPP-4+ Insulină
- Metformin+ Inhibitori SGLT-2+ Sulfoniluree
- Metformin+ Inhibitori SGLT-2+ Tiazolidindione
- Metformin+ Inhibitori SGLT-2+ Inhibitori DPP-4
- Metformin+ Inhibitori SGLT-2+ Insulină
- Metformin+ Analogi GLP1+Sulfoniluree
- Metformin+ Analogi GLP1+ Tiazolidindione
- Metformin+ Analogi GLP1+ Insulină
- Metformin+ Insulină (bazală) + Tiazolidindione
- Metformin+ Insulină (bazală) + Inhibitori DPP-4
- Metformin+ Insulină (bazală) + **Inhibitori SGLT-2**
- Metformin+ Insulină (bazală) + Analogi GLP1.

CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator pentru calculul costului terapiei dapagliflozin+metformin+sulfoniluree, tripla asociere sitagliptin+metformin+sulfoniluree.



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

Considerăm relevantă propunerea companiei referitoare la comparatorul ales, întrucât respectă prevederile OMS 861/2014 completat cu OMS 387/2015. Precizăm că pentru calculul costurilor terapiilor au fost folosite prețurile publicate în CaNaMed ediția aprilie 2016.

Dapagliflozinum

Medicamentul Forxiga 10 mg (AstraZeneca A.B.-Suedia) este condiționat în cutii cu blistere din Al/Al perforate 30 x 1 comprimat filmat care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 203.04 lei (6.77 lei/cpr.film).

Conform RCP Forxiga se administrează 10 mg o dată pe zi.

Conform informațiilor afișate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru dapagliflozin este 10 mg.

Costul anual al terapiei este 2464,28 lei (6.77 x 7 x 52).

Metforminum

Metformin Arena 500mg (Arena Group SA - România) este condiționat în cutii x 1 flacon din polietilenă x 60 comprimate filmate, care au preț cu amănuntul maximal cu TVA 5.02 lei (0.08 lei/cpr.).

Conform RCP pentru Metforminum, doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg de 2 sau 3 ori pe zi. După 10 - 15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Doza maximă recomandată este de 3 g de metforminum zilnic, administrată fracționat în 3 prize pe zi.

Conform informațiilor afișate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru metformin este 2 g.

Costul anual al terapiei considerând DDD este 116,48 lei (0.08 x 4/zi x 7 x 52).

Glimepiridum

Amaryl 1mg (Sanofi - Aventis Romania SRL –România) este condiționat în cutii x blister PVC/Al x 30 comprimate, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 5.10 lei (0.17 lei/cpr.).

Conform RCP pentru Glimepirida, doza inițială este 1 mg glimepiridum pe zi. 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 glimepiridum pe zi. Doza maximă recomandată este 6 mg glimepiridum pe zi.

Conform informațiilor afișate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru glimepiridum este 2 mg.

Costul anual al terapiei considerând DDD este 123.76 lei (0.17 x 2/zi x 7 x 52).

Sitagliptinum

Januvia 100 mg (Merck Sharp & Dohme LTD - Marea Britanie)- este condiționat în cutii x blistere PVC/PE/PVDC/Al x 28 comprimate filmate, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 163.29 lei (5.83lei/cpr.).

Conform RCP-ului pentru Januvia, doza recomandată este de 100 mg, administrată o dată pe zi.

Conform informațiilor afișate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru sitagliptinum este 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

Costul anual al terapiei considerând DDD este 2122.12 lei (5.83 x 7 x 52).

Combinatii (Sitagliptinum + Metforminum)

Janumet 50mg/1000mg (Merck Sharp & Dohme Ltd - Marea Britanie) este condiționat în cutii x blistere PVC/PE/PVDC/AI x 28 comprimate filmate care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 90.97 lei (3.25 lei/cpr.).

Conform RCP doza zilnică recomandată este 100 mg sitagliptinum + doza de metformin administrată deja. Costul anual al terapiei considerând 2 comprimate Janumet/zi este 2366 lei (3.25 x 2 x 7 x 52).

Costul anual al triplei terapii:

- dapagliflozin+metformin+glimepiridum este 2704.52 lei (2464.28 lei + 116.48 lei + 123.76 lei)
- sitagliptin+ metformin+glimepiridum este 2362,36 lei (2122.12 lei + 116.48 lei + 123.76 lei)
- sitagliptin/metformin + glimepiridum este 2489,76 lei (2366 lei + 123.76 lei)

Din comparația costurilor celor două scheme de tratament rezultă că prețul triplei terapii cu dapagliflozin este mai mare cu 14.48% comparativ cu al triplei cu sitagliptinum.

Comparativ cu Janumet și glimepiridum, dapagliflozin administrat ca triplă terapie orală produce un impact bugetar pozitiv de 8,62%.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT moderat	7	22
1.2. NICE/SMC – recomandă fără restricții la RCP	15	
1.3 IQWIG/GBA- nu a fost evaluată tripla terapie orală	0	
2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 16 țări	25	25
3. Costurile terapiilor	0	47
TOTAL PUNCTAJ	47 puncte	

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare DCI Dapagliflozinum **nu întrunește punctajul de admitere** 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

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

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ANMDM, RCP Forxiga,
2. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, *FORXIGA 10 mg, comprimés pelliculés*, Avis de 7 Octobre,
3. ANSM, *Démarrage par le PRAC de l'évaluation de l'impact du risque d'acidoacétose diabétique sur le rapport bénéfice/risque des SGLT2* -Point d'information 16/06/2015,
4. FDA Drug Safety Communication, *FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood*, 15/05/2015,
5. Taylor SI, Blau JE, Rother KI, *SGLT2 inhibitors may predispose to ketosis*, J.Clin.Endocrinol. Metab., 2015 Aug,100 (8):2849-522. HAS, Commission de la Transparence,
6. EMA, PRAC -*SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis*, EMA/100751/2016, 12 February 2016,
7. NICE, *Dapagliflozin in triple therapy for treating type 2 diabetes*, TA 418/23 November 2016,
8. Scottish Medicines Consortium, *Dapagliflozin 5mg și 10mg film coated tablet (Forxiga)*, SMC 799/12,
9. IQWiG Reports – *Commission No. A12-18, Dapagliflozin – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Version 1.0, 12.03.2013
10. IQWiG Reports – *No. 164, Addendum to Commission A12-18 (dapagliflozin)1, Commission, Version, Status: A13-18, 1.0*, 29 April 2013,
11. GBA, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII - Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Dapagliflozin* from 6 June 2013,
12. GBA, *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Dapagliflozin/metformin* From 7 August 2014,
13. American Diabetes Association *Diabetes Care* 2016 Jan; 39 (Supplement1): S52 S59.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu