



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: SAXAGLIPTIN

INDICAȚIE:

**CA TERAPIE COMBINATĂ, ÎN ASOCIERE CU INSULINĂ
(CU SAU FĂRĂ METFORMIN), CÂND ACEST TRATAMENT, ÎMPREUNĂ CU DIETA
ȘI EXERCIȚIILE FIZICE, NU ASIGURĂ UN CONTROL ADECVAT AL GLICEMIEI**

Data depunerii dosarului

11.10.2016

Număr dosar

4899

PUNCTAJ: 77



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: Saxagliptin

1.2. DC: Onglyza 5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: A10BH03

1.4. Data eliberării APP: 01.10.2009

1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB – Suedia

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	5 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blister din Al/Al perforat 30 x 1 comprimat filmat

1.8. Pret (RON) – Conform CaNaMed publicat în 6 octombrie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	182.74 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6.09 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP [1] și clasificării WHO/ATC

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	DDD	Durata medie a tratamentului conform RCP
Onglyza este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic, ca terapie combinată, în asocieră cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.	5 mg administrate o dată pe zi			Tratament cronic cu monitorizarea eficienței terapiei la intervale de timp regulate, conform practicilor medicale uzuale

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară,
- doza se va reduce la 2,5 mg/zi la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă,
- saxagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă,
- funcția renală trebuie evaluată la înainte de inițierea tratamentului și periodic, după aceea.

Insuficiență hepatică





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

- nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată,
- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată,
- nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici (≥ 65 ani) - Nu se recomandă ajustarea dozelor numai pe baza vârstei.

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea tratamentului cu saxagliptin la copii și adolescenți (0-18 ani)

nu au fost stabilite din lipsă de date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Saxagliptin a fost evaluat tehnic în luna mai 2013 de autoritățile competente franceze [2] ca terapie combinată, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

Tratamentul Diabetului zaharat tip 2

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală cronică și progresivă care prezintă morbiditate, mortalitate ridicată și complicații microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) și/sau macrovasculare (afectare cardiacă coronariană și vasculară periferică).

Tratamentul urmărește controlul nivelului de glucoză din sânge, prin monitorizarea hemoglobinei glicate HbA1c și a altor factori de risc. Schema de tratament se va stabili individual, pentru fiecare pacient, în funcție de vârstă, severitatea patologiei, riscul de hipoglicemie etc. Tratamentul nefarmacologic implică modificarea dietei și a stilului de viață.

Medicamentele antidiabetice orale sunt introduse atunci când dieta și stilul de viață nu mai sunt suficiente pentru a controla glicemia. În urma desfășurării unor studii clinice de amploare (VADT, ACCORD, ADVANCE) și a unui sondaj de monitorizare care a durat 10 ani (UKPDS) au fost introduse în terapie noi molecule agoniști ai receptorilor GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) și inhibitori DPP-4 (dipeptidil-peptidaza 4).

NICE recomandă utilizarea inhibitorilor DPP-4 (clasă din care face parte și saxagliptina) în terapia dublă sau triplă numai dacă se observă o scădere semnificativă a nivelului HbA1c (-0.5%) timp de 6 luni.

Ghidurile ADA/EASD propun o modificare de 7% a hemoglobinei glicozilate (HbA1c), în scopul diminuării riscului la nivel vascular. Aceste linii directoare, actualizate în anul 2012, precum și recomandările SIGN (Scottish Intercollegiate Network) recomandă inhibitorii DPP-4 în terapia dublă ca alternativă la sulfoniluree pentru pacienții la care hipoglicemia sau creșterea în greutate reprezintă o problemă și propun interschimbarea dublelor terapii înainte de trecerea la un alt nivel.

La pacienții care prezintă niveluri ridicate de HbA1c ($> 9,0\%$) prima linie de tratament va fi reprezentată de terapia dublă sau insulină. Dacă se constată că nivelul glucozei în sânge nu poate fi



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

menținut, administrarea insulinei va fi asociată cu un alt antidiabetic (cel mai frecvent folosit fiind metforminum).

Sulfonilureele se utilizează dacă metforminul nu este tolerat sau e contraindicat. Dacă se constată creșterea valorilor indicatorilor urmăriți prin teste de laborator, doza de insulină poate fi crescută cu precauție, pentru a controla hipoglicemia și creșterea în greutate.

Eficacitatea și siguranța triplei terapii cu saxagliptin + insulină ± metformin

Eficacitatea și siguranța utilizării saxagliptinei în asociere cu insulina cu sau fără metformin, au fost analizate în **studiul clinic CV181057**, de fază III, randomizat 2:1, dublu-orb în care efectul saxagliptin+insulină a fost comparat cu cel al insulinei+placebo cu sau fără metformin administrate timp de 24 săptămâni. Studiul a inclus și o perioadă de monitorizare (desfășurată tot dublu-orb) de 28 săptămâni.

Prin această perioadă lungă de supraveghere s-au urmărit: evaluarea siguranței, variația nivelului HbA1c după 52 de săptămâni, doza zilnică de insulină administrată, procentul pacienților la care HbA1c < 7% și greutatea acestora. Etapa a prezentat un design exploratoriu și a avut caracter informativ.

Criterii de includere: pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 (HbA1c \geq 7.5% și 11%), care nu răspund la terapia cu insulină (doze \geq 30 IU/zi și \leq 150 IU/zi).

Criterii de excludere:

- utilizarea altor tratamente antidiabetice în ultimele 8 săptămâni,
- afecțiuni cardiovasculare depistate în ultimele 6 luni– infarct de miocard, AVC, atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiac congestivă clasa NYHA III sau IV, fracția de ejeecție ventriculară stângă < 40%,
- contraindicații la metformin.

Doze

455 pacienți înrolați în studiul clinic au urmat următoarele scheme de tratament:

- insulină + saxagliptină 5mg/zi ± metformin (n=304),
- insulină + placebo ± metformin (n=151).

În primele 24 săptămâni de tratament dozele de insulină și metformin prescrise în momentul randomizării au rămas nemodificate. Protocolul permitea o creștere sau descreștere a dozei de insulină cu cel mult 20%. Modificarea dozei de insulină și a tipului acesteia a fost autorizată între săptămânile 24 și 52.

Toți pacienții au urmat regimul alimentar și programul de exerciții fizice recomandate.

Obiectivul principal - variația nivelului HbA1c după 24 de săptămâni comparativ cu valoarea de bază. Conform protocolului trebuiau incluși 390 pacienți (260 în grupul saxagliptinei și 145 în cel cu 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

în vederea obținerii unei scăderi de 0.35% a valorii HbA1c (puterea testului a fost 90%, nivel de semnificație 0.05).

Analizele au fost efectuate în subgrupuri de pacienți stratificați în funcție de tipul tratamentului cu insulină, asocierea metforminului, valoarea HbA1c inițială, IMC. Nu a fost aplicată nicio metodă de ajustare de aceea, s-a considerat că efectul ar fi putut fi supraestimat.

Obiective secundare după 24 săptămâni:

- glicemia bazală (*fasting blood glucose level -FBG*),
- procentul pacienților cu HbA1c<7%,
- doza zilnică medie de insulină.

Alte obiective – utilizarea unei terapii de salvare, definită ca orice schimbare în doză și/sau tipul insulinei sau retragerea din studiul clinic din cauza controlului glicemic insuficient.

Rezultatele obținute

În studiu clinic au fost înrolați 455 pacienți diagnosticați cu diabet tip 2 care nu pot controla patologia numai prin dietă și exercițiu fizic, majoritatea obezi, cu o mediană a vârstei de 57 ani care au primit tratament timp de 24 săptămâni și au fost monitorizați dublu-orb timp de 28 săptămâni.

Tabel I Caracteristicile pacienților înrolați

	Grupul Placebo N=151	Grupul Saxagliptin N=304	Total N=455
Vârsta medie (SD)	57.3 (9.27)	57.2 (9.43)	57.2 (9.37)
<65 ani	118 (78.1)	233 (76.6)	351 (77.1)
≥65 ani	33 (21.9)	71 (23.4)	104 (22.9)
≥75 ani	3 (2.0)	6 (2.0)	9 (2.0)
Valoarea medie a IMC (SD)	31.76 (4.76)	32.57 (5.65)	32.30 (5.38)
< 30 kg/m ²	61 (40.4)	108 (35.5)	169 (37.1)
≥ 30 kg/m ²	90 (59.6)	196 (64.5)	286 (62.9)
HbA1c (SD)	8.64 (0.86)	8.67 (0.90)	8.66 (0.88)
< 8%	38 (25.2)	76 (25.0)	114 (25.1)
≥ 8% și < 9%	65 (43.0)	126 (41.4)	191 (42.0)
≥ 9%	48 (31.8)	102 (33.6)	150 (33.0)
Durata de la diagnosticare N(%)			
Mediana (SD)	12.2 (7.37)	11.8 (6.93)	12.0 (7.07)
≥ 5 ani	127 (84.1)	258 (84.9)	385 (84.6)
≥ 10 ani	94 (62.3)	169 (55.6)	263 (57.8)
Media FBG (mg/dl) (SD)	173.1 (55.8)	173.5 (54.3)	173.4 (54.7)



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

Valoarea mediană a HbA1c la includerea în studiu a fost $8.7 \pm 0.9\%$.

După 24 săptămâni de tratament s-a constatat că reducerea HbA1c a fost mai mare în brațul insulină+saxagliptin±metformin comparativ cu insulină+placebo±metformin (diferența dintre saxagliptin și placebo fiind de -0.41% , 95% CI $[-0.59; -0.24]$; $p < 0.0001$). Efectul saxagliptinei asupra nivelului HbA1c a crescut până în săptămâna 12 de tratament apoi a înregistrat o descreștere.

Rezultatele obținute după 52 de săptămâni sunt exploratorii și au fost considerate insuficiente pentru formularea unor concluzii.

Rata de răspuns a fost scăzută 17.3% în grupul saxagliptinei (52/300) și 6.7% în grupul placebo (10/149).

70% dintre pacienți au urmat tripla terapie cu insulin/metformin/saxagliptin dar datele care ar fi permis evaluarea dublei asocieri insulin/saxagliptină au fost considerate insuficiente. În raportul HAS se precizează că un grup de control tratat cu insulină în regim optimizat ar fi fost util pentru a evidenția beneficiul suplimentar la asocierea saxagliptinei.

Conformațiilor prezentate în RCP-ul medicamentului Onglyza, tratamentul a fost discontinuat datorită controlului glicemic redus constatat la 22.7% dintre pacienții încadrați în brațul saxagliptinei și 32.8% în brațul placebo. $1/3$ dintre pacienții din fiecare grup au avut nevoie de tratament de salvare.

În tripla asociere cu insulină și metformin efectul saxagliptinei (reducerea HbA1c) a fost considerat mai slab comparativ cu alternativele existente și mai mic decât al altor gliptine. Conform rezultatelor unei meta-analize care a inclus 29 de studii clinice cu incretine mimetice s-a constatat o eficacitate modestă (reducere cu -0.74% , 95% CI $[-0.85; -0.62]$ pentru gliptine comparativ cu placebo) și non-inferioritatea față de comparatori activi.

Niciun studiu nu a demonstrat superioritatea saxagliptinei față de tratamentul de referință. Nu au existat date referitoare la morbiditate și mortalitate, dar se precizează că există un studiu clinic în desfășurare.

Principalele evenimente adverse raportate au fost:

- hipoglicemie (22.7% saxagliptină vs. 26.5% placebo),
- infecții ale tractului respirator superior și tractului urinar (35.5% vs. $41/1\%$).

În grupul saxagliptinei 9 pacienți (vs. 3 placebo) au întrerupt tratamentul, 25 (vs. 13) au raportat evenimente adverse severe, 31 (vs.22) au prezentat hipoglicemie atribuită tratamentului, 4 (vs.2) evenimente cardiovasculare, 15 (vs.8) evenimente cutanate și 3 (vs.1) reacții de hipersensibilitate.

Greutatea la 24 și 52 de săptămâni nu a fost diferită în grupurile placebo și saxagliptin.

Analiza primelor 6 PSUR-uri a evidențiat:

- o 187 reacții de hipersensibilitate (93 severe inclusiv 25 cazuri de angioedem, 16 de urticarie, 9 de hipersensibilitate, 7 reacții anafilactice și 5 cazuri de șoc anafilactic),
- o 113 cazuri de pancreatită severă (80 cazuri de pancreatită, 31 pancreatită acută și 2 pancreatită cronică).



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

Planul european de Management al Riscului pentru saxagliptină include monitorizarea riscurilor de hipoglicemiei (mai ales la asocierea cu o sulfoniluree), probleme gastrointestinale, pancreatită, reacții de hipersensibilitate, angioedem și urticarie. Riscurile potențiale identificate sunt leziuni cutanate, reacții severe de hipersensibilitate (necroză toxică epidermală și sindrom Stevens-Johnson), infecții și risc de fracturi osoase.

În concluzia raportului Comisia de Transparență a considerat că **beneficiul terapeutic actual** al saxagliptinei este **scăzut** și temporar până la reevaluarea gliptinelor în tripla terapie cu insulină și metformin, atunci când această asociere singură sau împreună cu dieta și exercițiul fizic nu asigură un control glicemic adecvat. Beneficiul terapeutic adițional a fost considerat insuficient (ASMR V).

A fost recomandată monitorizarea pacienților care urmează tratament antidiabetic cu gliptine și reevaluarea indicațiilor terapeutice pentru incretine, gliptine și analogii GLP-1 din punct de vedere al profilului de siguranță, efectelor asupra pancreasului, controlului glicemic și utilității terapeutice.

2.2. NICE

Saxagliptinum nu a fost evaluat tehnic de autoritatea competentă din Marea Britanie.

2.3. SMC

Consortiului Scoțian al Medicamentului a publicat în mai 2013, pe site-ul oficial, raportul de evaluare prin care medicamentul cu DCI Saxagliptin [3] este **recomandat** pentru utilizare *la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic, ca terapie combinată, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.*

Eficacitatea saxagliptinei în asociere cu insulina ± metformin

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală cronică, progresivă, care implică secreția deficitară de insulină și creșterea concentrației de glucoză în sânge. Saxagliptin inhibă dipeptidil-peptidaza 4 și previne degradarea hormonilor endogeni eliberați post-prandial din celulele intestinale. Acești hormoni stimulează eliberarea de insulină și atenuează secreția de glucagon ca răspuns la nivelurile crescute de glucoză în sânge.

Dovezile clinice privind eficacitatea saxagliptinei au fost obținute în urma studiului clinic randomizat în raport 2:1, de fază III, descris anterior în raport.

Valoare inițială a HbA1c a fost de 8,7% în grupul saxagliptin și 8,6% în grupul placebo. După 24 săptămâni, s-a constatat o reducere cu -0.73% a HbA1c pentru saxagliptin 5mg și cu -0.32% pentru 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

Diferența statistic semnificativă de -0.41% (95%CI: -0.59;-0.24) a fost menținută până la 52 de săptămâni (diferența -0.37% [95%IC: -0.55;-0.19]).

Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo care a inclus 170 de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, insuficiență renală sau stadiul final al bolii renale moderate/severe, saxagliptina 2,5mg a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în săptămâna 12 (diferența HbA1c -0.42% [95%IC:-0.71;-0.12%]), care s-a menținut până în săptămâna 52 (diferența HbA1c -0.73% [95%IC:-1.11%;-0.34%]). Majoritatea pacienților au urmat tratament cu insulină (84% în grupul saxagliptinei și 67% în grupul placebo).

Siguranța saxagliptinei în asociere cu insulina ± metformin

În studiul clinic 057, 66% (202/304) dintre pacienții din grupul saxagliptină și 72% (108/151) din grupul placebo au raportat evenimente adverse dintre care 18% (56/304) și respectiv 23% (34/151) s-au datorat tratamentului cu saxagliptină și placebo. Cel puțin un eveniment advers grav a apărut la 8,2% (25/304) dintre pacienții din brațul saxagliptin și 8,6% (13/151) în brațul placebo. Profilul de siguranță al saxagliptinului a fost similar cu placebo și nu au existat evenimente adverse neașteptate.

În ambele grupuri de tratament au fost raportate infecții ale tractului urinar (7.9%), rinofaringite (6.3%, saxagliptin față de 6.6%, placebo), infecții ale tractului respirator superior (6.3%, saxagliptin și 7.3%, placebo), faringită (3.6% saxagliptină și 5.3% placebo) și gripă (3.3% față de 9.3%). Hipoglicemia a fost evidențiată la 23% dintre pacienții din grupul saxagliptin și 27% din grupul placebo fiind confirmată la 7.6% dintre pacienții tratați cu saxagliptin și 6.6% dintre pacienții care au primit placebo.

Informații privind eficacitatea clinică

Studiul clinic 057 a demonstrat că tratamentul cu saxagliptină 5 mg reduce semnificativ HbA1c comparativ cu placebo, atunci când este utilizat în asociere cu insulina (± metformină), administrată pe o perioadă de 52 săptămâni. Efectul tratamentului a fost considerat modest deși saxagliptina prezintă relevanță clinică. Într-un alt studiu clinic, saxagliptina 2.5 mg și-a dovedit superioritatea față de placebo prin reducerea nivelului HbA1c la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă.

Lipsesc însă, dovezile privind beneficiul pe termen lung și reducerea complicațiilor micro- sau macrovasculare.

Nu exista studii în care saxagliptina să fie comparată direct cu alte medicamente în asociere cu insulină. În sprijinul modelului economic, compania a prezentat o meta-analiză bayesiană și comparații indirecte Bucher ale saxagliptinului versus medicamente relevante ca exenatida și lixisenatida. Analizele au inclus 7 studii cu pacienți adulți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 care prezentau un control glicemic inadecvat și urmau un tratament cu insulină.





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

Au fost analizate rezultatele privind: modificarea medie față de valoarea inițială a HbA1c, greutatea, tensiunea arterială sistolică și proporția pacienților care au prezentat cel puțin un episod hipoglicemic. Saxagliptina, exenatida și lixisenatida au determinat o reducere similară a HbA1c; cu toate acestea, saxagliptina a dus la creșterea în greutate (de la 1.5 până la 3 kg), comparativ cu agoniștii GLP-1.

Rezultatele obținute au indicat un risc similar de hipoglicemie pentru saxagliptin, exenatidă și lixisenatidă. Diferitele definiții pentru hipoglicemie utilizate în studiile analizate afectează certitudinea rezultatelor.

Datorită administrării orale, saxagliptin prezintă un avantaj față de tratamentele injectabile (administrare subcutanat). În raport se precizează că lipsesc informații privind calitatea vieții sau preferințele terapeutice ale pacientului.

Informații de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză cost-utilitate în care saxagliptinul a fost comparat cu exenatida și lixisenatida. În analiză a fost utilizat un model de simulare al evenimentelor discrete este utilizat pentru un orizont de timp 40 de ani. Modelul simulează eficacitatea, evenimentele adverse, întreruperea tratamentului, costurile, utilitatea și modificările în greutate. Complicațiile și decesele datorate diabetului zaharat sunt estimate la sfârșitul fiecărui ciclu de 6 luni, prin ecuații de risc UKPDS.

Comparația indirectă Bucher a fost utilizată pentru obținerea probelor în modelul economic pentru compararea saxagliptinei cu exenatida administrată de două ori pe zi; nu au existat date disponibile pentru compararea cu lixisenatidă și astfel a fost asumată valoarea 0.

În analiză au fost incluse descreșteri ale utilității asociate cu complicații, hipoglicemie, modificări ale greutății corporale, infecții la nivelul tractului urinar și alte evenimente adverse prezentate în literatura de specialitate publicată.

Costurile considerate au fost: costuri de achiziție pentru medicamente, datorate evenimentelor adverse și complicațiilor, asociate hipoglicemiei, întreruperii tratamentului și creșterii în greutate. Față de exenatidă, tratamentul cu saxagliptina a indicat economii bugetare de £ 1,402 dar o eficiență redusă 0.012QALY pierdut. Față de lixisenatidă, saxagliptina este mai puțin costisitoare (£472) și mai eficientă (0.010 QALY câștigat).

Au fost evidențiate următoarele puncte slabe:

- ❖ incertitudinea privind comparatorul adecvat (sitagliptin); agoniștii GLP-1 și dapagliflozin au fost de asemenea menționați dar în final comparatorii utilizați au fost considerați relevanți;
- ❖ pierderea QALY se datorează creșterii în greutate;
- ❖ nu s-a putut explica eterogenitatea unor rezultate.

Saxagliptinum, ca triplă terapie, în asociere cu insulina și metforminum a primit aviz favorabil rambursării.



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

2.4. IQWIG

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Saxagliptinum indicat: „*la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic, ca terapie combinată, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei*”[4].

Compania a prezentat 2 studii clinice (CV181057 și D1680C00007). Ambele au fost considerate nepotrivite pentru evaluarea beneficiului adițional deoarece, în prima fază (primele 24 de săptămâni) doza de insulină nu a putut fi ajustată conform nevoilor individuale ale pacienților. Terapia administrată în prima fază a fost continuată și în a doua, dar, acum dozele de insulină au putut fi modificate.

Criteriile după care a fost modificată administrarea insulinei nu sunt precizate în niciunul dintre studii. Deoarece pacienții din brațul de intervenție, în ambele studii, au primit tratament anterior cu saxagliptin iar cei din grupul martor nu au prezentat o optimizare a tratamentului anterior, s-a considerat că nu s-au respectat aceleași condiții la debutul fazei a doua iar rezultatele obținute nu pot fi folosite pentru estimarea beneficiului suplimentar.

Datele obținute în urma studiului D1680C00007 nu au fost considerate relevante deoarece saxagliptin nu a fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (aproximativ 23%) și, pe de altă parte, unii pacienți au fost tratați cu antidiabetice orale, altele decât metformin, în plus față de saxagliptin și insulină (aproximativ 27%).

Comparatorul relevant aprobat de GBA a fost considerat insulina+metforminum (terapia cu insulină doar dacă metformin nu este tolerat sau nu este eficient).

Experții evaluatori au considerat că nu există studii clinice relevante pentru evaluarea beneficiului adițional în tripla terapie saxagliptin+insulină±metformin de aceea **nu a putut fi demonstrat un beneficiu suplimentar** în această asociere. Concluzia diferă de cea a solicitantului care identificase un beneficiu adițional global.

2.5. G-BA

Comitetul Federal Comun a publicat pe site-ul propriu, în octombrie 2013, rezoluția raportului de evaluare pentru medicamentul cu DCI Saxagliptinum [5] în care se precizează că tripla asociere cu insulină ± metformin **nu a demonstrat un beneficiu adițional** comparativ cu terapia actuală (GBA recomandă compararea cu: insulină umană+metformin) pentru ameliorarea controlului glicemic în tratamentul diabetului zaharat de tip 2, când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.



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

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul Onglyza este rambursat în 25 de state membre ale Uniunii Europene:

- în 19 țări nivelul de rambursare este 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cipru, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Letonia, Luxemburg, Olanda, Marea Britanie, Spania, Slovenia, Suedia, Republica Cehă,
- în Slovacia este compensat în procent de 95%,
- în Grecia și Portugalia, 90%,
- în Estonia, 75%,
- în Ungaria, 70%,
- în Franța 65-100%.

4. RECOMANDĂRI ALE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

Ghidul clinic al Asociației Diabetologilor Americani intitulat „Diabetes Care” versiunea publicată în ianuarie 2017 [6], recomandă următoarele opțiuni terapeutice pentru tratamentul diabetului zaharat tip II, în funcție de eficacitatea medicamentului, riscul de hipoglicemie, efectul asupra greutateii, potențialele reacții adverse, cost, statusul și preferințele pacientului:

- metforminum, dacă este tolerat și nu e contraindicat, reprezintă agentul farmacologic utilizat inițial (recomandare grad A); tratamentul de lungă durată cu metformin poate fi asociat cu deficiența vitaminei B12, de aceea, se recomandă măsurarea periodică a acesteia mai ales la pacienții care prezintă anemie sau neuropatie periferică (recomandare grad B),
- terapia pe bază de insulină (cu sau fără alte medicamente) se recomandă pentru pacienții recent diagnosticați cu diabet tip 2 simptomatici și/sau la care $A1C \geq 10\%$ (86 mmol/mol) și/sau dacă glicemia ≥ 300 mg/dL (16.7 mmol/L) (recomandare grad E),
- dacă monoterapia noninsulinică în doza maximă tolerată nu determină atingerea sau menținerea valorii țintă A1C în decurs de 3 luni, se recomandă adăugarea unui al doilea agent de tipul sulfoniluree, tiazolidindionă, inhibitor DPP-4, inhibitor SGLT2, agonist al receptorilor GLP-1 sau o insulină bazală (recomandare grad A),
- dacă ținta terapeutică pentru A1C nu a fost atinsă după 3 luni de terapie dublă, se va trece la tripla terapie,
- dacă după 3 luni de terapie triplă controlul glicemic nu a fost restabilit, se va utiliza terapia asociată injectabilă.

Triplele asocieri de antidiabetice recomandate în ghidul clinic, în funcție de statusul pacientului și de comorbiditățile asociate, sunt:

- Metformin+Sulfoniluree+ Tiazolidindione



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

- 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 saxagliptin+insulină +metformin, tripla asociere sitagliptin+insulină+metformin.

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 octombrie 2016.

În practica medicală se folosesc în tripla terapie insuline cu acțiune prelungită, analogi de insulină bazală care oferă un control al glicemiei bazale pe o durată de 24 de ore, fără vârf pronunțat de acțiune.





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

Saxagliptin

Medicamentul Onglyza 5 mg comprimate filmate (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 182.74 lei (6.09 lei/cpr.film.)

Conform RCP Onglyza se administrează 5 mg o dată pe zi.

Conform informațiilor prezentate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru saxagliptin este 5 mg.

Costul anual al terapiei este 2216.76 lei (6.09 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 prezentate 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).

Insulinum glargine

Lantus Solostar 100UI/ml (Sanofi - Aventis Deutschland GmbH - Germania) este condiționat în cutii x 5 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml, care au preț cu amănuntul maximal cu TVA 245.94 lei (49.19 lei/stilou).

Conform RCP Lantus Solostar doza și momentul administrării trebuie ajustate în mod individual. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu medicamente antidiabetice orale.

Conform informațiilor prezentate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru insulinum glargine este 40 U.

Fiecare stilou injector conține 3 ml soluție injectabilă, echivalent cu 300 unități.

Costul anual al terapiei considerând că se folosește un stilou pe săptămână este 2557.88 lei (49.19 x 52 săpt.).

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 prezentate pe site-ul WHO/ATC, DDD pentru sitagliptinum este 100 mg.

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



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

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:

- saxagliptin+insulină+metformin este 4891.12 lei (2216.76 lei + 2557.88 lei + 116.48 lei)
- sitagliptin+insulină+metformin este 4796.48 lei (2122.12 lei + 2557.88 lei +116.48 lei)
- sitagliptin/metformin + insulină este 4923.88 lei (2366 lei + 2557.88 lei)

Din comparația costurilor celor două scheme de tratament rezultă că prețul triplei terapii cu saxagliptin este mai mare cu 1.97% comparativ cu al triplei cu sitagliptinum și mai mic cu 0.66% dacă se folosește combinația Sitagliptin+Metformin.

Impactul bugetar pentru saxagliptin administrat ca triplă terapie cu insulină și metformin este neutru.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT moderat/scăzut	7	37
1.2. NICE – nu a fost evaluat SMC – recomandă utilizarea fără restricții la RCP	15	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare, rezoluția a fost publicată	15	
2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 25 țări	25	25
3. Costurile terapiilor – impact bugetar neutru față de comparator	15	15
TOTAL PUNCTAJ	77 puncte	

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare DCI Saxagliptinum, pentru indicația „ameliorarea controlului glicemic la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie combinată, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei”, **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, sublista C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare



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

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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI Saxagliptinum indicat pentru „ameliorarea controlului glicemic la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie combinată, în asociere cu insulină (cu sau fără metformin), când acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei”.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Onglyza 5 mg comprimate filmate, reînnoit în 18 iulie 2014,
2. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, *Onglyza 5 mg, comprimés pelliculés*, Avis CT 12731 de 15 May 2013,
3. Scottish Medicines Consortium, *Saxagliptin 2.5mg and 5mg film coated tablet (Onglyza)*, SMC no. 772/12, 10 October 2014,
4. IQWiG Reports – Commission No. A13-01, *Saxagliptin – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, Version 1.0, 27 June 2013,
5. 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 Saxagliptin* from 1 October 2013,
6. American Diabetes Association, *Diabetes Care*, January 01 2017; volume 40 issue Supplement 1.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
