



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 TRIPLĂ TERAPIE ORALĂ, ÎN ASOCIERE CU METFORMINUM ȘI SULFONILUREE  
CÂND DOAR ACEST TRATAMENT ÎMPREUNĂ CU DIETA ȘI EXERCIȚIILE FIZICE  
NU ASIGURĂ UN CONTROL GLICEMIC CORESPUNZĂTOR**

Data depunerii dosarului

11.10.2016

Număr dosar

4900

**PUNCTAJ: 85**

---

---



## 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]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie	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 ca terapie orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar 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

- nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată,



## 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

- se recomandă administrarea cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată,
- nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici ( $\geq 65$  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 iulie 2014 de autoritățile competente franceze [2] ca terapie orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei.

#### Tratamentul Diabetului zaharat tip 2

În terapia diabetului zaharat de tip 2 se urmărește reducerea morbidității și a mortalității printr-un control glicemic corespunzător. Obiectivele terapiei pe termen scurt sunt ameliorarea simptomelor (sete, poliurie, astenie, slăbiciune și tulburări de vedere) și prevenirea complicațiilor acute (infecții și comă hiperosmolară hiperglicemică). Pe termen lung se dorește prevenirea complicațiilor cronice microvasculare (retinopatie, nefropatie și neuropatie), macrovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral și afectarea arterială periferică a membrilor inferioare) și reducerea mortalității.

Obiectivul glicemic trebuie individualizat în funcție de profilul pacientului. Diabetul zaharat este o patologie progresivă iar tratamentul trebuie individualizat în toate componentele sale: măsuri dietetice, stil de viață, educație terapeutică și medicamente. Literatura de specialitate nu specifică o limită inferioară a hemoglobinei glicate HbA1c, pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 este recomandat ca  $HbA1c \leq 7\%$ .

Tratamentul medicamentos trebuie inițiat sau reevaluat în cazul în care HbA1c depășește 7%. Există și cazuri speciale în care:

- ✓ diabetul zaharat a fost diagnosticat recent, speranța de viață este mai mare de 15 ani și nu există istoric de evenimente cardiovasculare -  $\rightarrow HbA1c \leq 6.5\%$ ,
- ✓ vârsta  $> 75$  ani, istoric de complicații macrovasculare, insuficiență renală cronică, comorbidități severe, speranță de viață  $< 5$  ani, diabet zaharat diagnosticat de cel puțin 10 ani -  $\rightarrow HbA1c \leq 7\%$ ; această valoare este greu de atins datorită riscului crescut de hipoglicemie.

Strategia terapeutică recomandată cuprinde următoarele opțiuni de tratament:

- monoterapia cu metformin,
- dubla terapie 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

- tripla terapie metformin+sulfoniluree+inhibitori de alfa-glucosidază sau DPP-4 – dacă diferența față de valoarea HbA1c urmărită < 1%,
- tripla terapie insulină+metformin+sulfoniluree sau analogi GLP-1 - dacă diferența față de valoarea HbA1c urmărită >1%, IMC > 30kg/m<sup>2</sup>.

#### **Eficacitatea și siguranța triplei terapii orale cu saxagliptin + metformin + sulfoniluree**

Datele privind eficacitatea și siguranța saxagliptinei ca triplă terapie orală au fost obținute în urma unui studiu clinic randomizat, controlat cu placebo, de fază IIIb, cu grupuri paralele care a avut o durată de 24 săptămâni (studiul D1680L00006).

**Obiectivul principal** a fost determinarea variației HbA1c de la inițierea tratamentului până în săptămâna 24 după administrarea de saxagliptină versus placebo în asociere cu metformin și o sulfoniluree.

#### **Criterii de includere:**

- diabet zaharat tip 2,
- vârsta cuprinsă între 18 și 78 de ani,
- $IMC \leq 40 \text{ kg/m}^2$ ,
- $7\% \leq HbA1c \leq 10\%$ ,
- tratament stabil cu metformin ( $\geq 1500 \text{ mg/zi}$ ) + o sulfoniluree ( $\geq 50\%$  din doza zilnică maximă) pentru cel puțin 8 săptămâni.

#### **Criterii de non-includere:**

- simptome care indică un control glicemic redus, poliurie, polidipsie și scădere în greutate  $\geq 10\%$  cu 3 luni anterior includerii în studiu,
- istoric de cetoacidoză diabetică sau comă hiperosmolară,
- utilizarea insulinei, a unui inhibitor DPP-4 sau analog GLP-1 și/sau alt antidiabetic (diferit de metformin și sulfoniluree) în ultimele 3 luni,
- clearance-ul creatininei < 60 ml/min,
- insuficiență cardiacă congestivă definită prin scor NYHA clasa III sau IV și/sau fracția de ejeție ventriculară stângă < 40%,
- patologie hepatică activă și/sau altă funcție hepatică semnificativ alterată definită prin valori ale enzimelor hepatice AST/ALT de 3 ori mai mari decât limita normală și/sau bilirubina serică > 2 mg/dl (> 34  $\mu\text{mol}$ ),
- creatinkinaza > de 10 ori decât valoarea normală.

Studiul clinic s-a desfășurat în 35 de centre din 6 țări: Marea Britanie, Canada, Australia, India, Korea și Tailanda. Randomizarea s-a realizat în raport 1:1.





## 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

#### Obiective secundare:

- variația glicemiei la 2 ore după micul dejun,
- glicemia postprandială,
- procentul pacienților la care HbA1c < 7%,
- colesterolul total, LDL-colesterol, HDL-colesterol și trigliceride, insulina, peptida-C și glucagonul,
- ameliorarea calității vieții măsurată prin chestionarul EQ-5D.

Tabel I Caracteristicile pacienților înrolați

	Saxagliptin 5 mg/zi (N=129)	Placebo (N=128)
Media vârstei (ani) (SD)	57.2 (9.55)	56.8 (11.49)
< 65 ani	78.3%	74.2%
≥ 65 ani	21.7%	25.8%
Sex		
Bărbați	80 (62.0)	74 (57.8)
Femei	49 (38.0)	54 (42.2)
Etnie n (%)		
Asiatică	70 (54.3)	71 (55.5)
Caucasiană	59 (45.7)	57 (44.5)
Greutatea (kg) medie (SD)	82.4 (19.86)	80.3 (18.47)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) medie (SD)	29.4 (5.26)	29.1 (4.93)
HbA1c (%)		
Medie (SD)	8.38 (0.856)	8.19 (0.832)
Mediană	8.30	8.10
Glicemia postprandială (mg/dl)		
Date lipsă	7	6
Medie (SD)	269.18 (76.814)	265.60 (69.713)
Mediană	265.77	261.26
Glicemia à jeun		
Date lipsă	6	5
Medie (SD)	162.24 (47.322)	155.45 (38.370)
Mediană	154.95	154.95
Metformin (mg/zi) media (SD)	1,956.98 (430.92)	1,957.03 (422.02)
Glimepiridum		
Nr. pacienți n (%)	58 (45.0)	61 (47.7)
Medie (SD)	5.21 (1.51)	4.89 (1.44)
Gliclazidum		
Nr. pacienți n (%)	57 (44.2)	52 (40.6)
Medie (SD)	157.89 (99.51)	161.54 (90.02)
Glibenclamidum		
Nr. pacienți n (%)	10 (7.8)	10 (7.8)
Medie (SD)	14.50 (5.50)	16.50 (5.36)
Glipizidum		
Nr. pacienți n (%)	5 (3.9)	4 (3.1)
Medie (SD)	20.00 (12.25)	15.00 (5.77)



## 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

Cei 257 pacienți înrolați au fost randomizați astfel: 129 în grupul saxagliptin și 128 în grupul placebo. Vârsta medie a fost 57 de ani (23.7%  $\geq$  65 ani). 12.4% (n=16) dintre pacienții tratați cu saxagliptină s-au retras din studiu comparativ cu 11.7% (n=17) din grupul placebo. Cauza cea mai frecventă a fost agravarea patologiei, observată la 6.2% dintre pacienții din brațul saxagliptinei versus 5.5% din brațul placebo.

După 24 de săptămâni de tratament, reducerea nivelului HbA1c a fost considerată semnificativă pentru saxagliptină față de placebo în tripla terapie orală, în asociere cu o sulfoniluree și metformin. Diferența HbA1c între metformin/sulfoniluree/saxagliptin și metformin/sulfoniluree/placebo a fost -0.66% 95% CI = [-0.86; -0.47%]  $p < 0.0001$ .

Glicemia postprandială măsurată la 2 ore după micul dejun a fost mai mare în grupul saxagliptin comparativ cu placebo (-11.66 mg/dl saxagliptin versus +5.08 mg/dl placebo (diferența -16.74 mg/dl,  $p = 0.0301$ )).

Nu a fost observată nicio diferență în ceea ce privește glicemia a jeun între saxagliptină și placebo: -5.28 mg/dl versus +2.62 mg/dl după ajustarea valorilor de bază (diferența: -7.90 mg/dl, 95% CI [-16.96; 1.15]). Rezultatele privind rata de răspuns nu au putut fi prezentate.

Nu a fost demonstrată nicio diferență între grupuri cu privire la valorile parametrilor de laborator: lipide serice, insulina serică a jeun, peptide-C, glucagon și calitatea vieții.

62.8% dintre pacienții înrolați în grupul saxagliptinei au raportat evenimente adverse comparativ cu 71.7% din grupul placebo. Cele mai frecvente reacții adverse au fost: infecții (nazofaringite, infecții ale tractului respirator superior, infecții urinare), afectare gastrointestinală și hipoglicemie.

În concluzia raportului, Comisia de Transparență a considerat că **beneficiul terapeutic actual** al saxagliptinei în tripla terapie orală este **important** dar, în lipsa unei comparații directe, Onglyza nu prezintă beneficiu terapeutic adițional (ASMR V).

## 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 noiembrie 2013 pe site-ul oficial raportul de evaluare în 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 orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei cu restricția: reprezintă opțiune alternativă*



## 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

*numai pentru un alt inhibitor de dipeptidil-peptidază opțiune alternativă pentru inhibitorii de dipeptidil-peptidază 4.*

Considerăm că această precizare nu reprezintă o restricție pentru indicația aprobată în RCP.

În raport se precizează că tratamentul cu saxagliptină reduce semnificativ nivelul hemoglobinei glicozilate mai mult decât placebo (ambele în asociere cu metformin și sulfoniluree). Comparațiile indirecte au demonstrat o eficacitate similară cu a inhibitorilor DPP-4.

#### **Eficacitatea saxagliptinei în asociere cu metformin și o sulfoniluree**

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală cronică, progresivă care implică rezistența la insulină, secreția deficitară de insulină și creșterea glicemiei. Saxagliptin inhibă enzima dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4), prevenind degradarea hormonilor endogeni eliberați din celulele intestinale postprandial. 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 1:1, de fază III, descris anterior în raport.

Valoarea inițială a HbA1c a fost 8.37% (SE 0.08%) în grupul saxagliptin și 8.17% (SE 0.07%) în grupul placebo. În săptămâna 24, modificarea (valoarea medie ajustată) HbA1c a fost -0.74% (SE 0.08%) în grupul saxagliptin și -0.08% (SE 0.07%) în grupul placebo. Diferența a fost în favoarea saxagliptinei -0.66% (95%CI:-0.86;-0.47%, p<0.0001).

Valoarea medie ajustată a glicemiei post-prandiale a fost -11.66 mg/dl (SE 5.95) în grupul saxagliptinei și +5.08 mg/dl (SE 5.85) în grupul placebo, corespunzătoare unei diferențe semnificative de -16.74 mg/dL (95% CI: -31.85;-1.62, p=0.03).

Valoarea medie ajustată a glicemiei à jeun a fost -5.28 mg/dl (SE 3.75) în grupul saxagliptinei și +2.62 mg/dl (SE 3.60) în grupul placebo, corespunzătoare unei diferențe care nu a fost semnificativă de -7.90 mg/dL (95% CI: -16.96;1.15, p=0.087).

31% (39/127) dintre pacienți au atins, în săptămâna 24, un răspuns glicemic HbA1c < 7%, în grupul saxagliptinei și 9.4% (12/128) din grupul placebo.

În ceea ce privește lipidele plasmatic, nivelul insulinei bazale, al peptidei C și glucagonului, nu s-au obținut rezultate relevante clinic pentru saxagliptină comparativ cu placebo, față de valorile bazale ale acestor parametri.

Calitatea vieții a fost evaluată folosind chestionarul EQ-5D dar nu au existat diferențe semnificative între grupul care a urmat tratament cu saxagliptină și cel care a primit placebo.





## 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

---

#### Siguranța saxagliptinei în asociere cu metformin și o sulfoniluree

63% (81/129) dintre pacienții tratați cu saxagliptină și 72% (91/128) dintre cei tratați cu placebo au raportat evenimente adverse dintre care 16% (21/129) și respectiv 10% (13/128) s-au datorat tratamentului cu saxagliptină sau placebo. Reacțiile adverse grave au apărut la 2.3% (3/129) dintre pacienții din brațul saxagliptin și 5.5% (7/128) în brațul placebo. 0.8% (1/129) pacienți au întrerupt tratamentul datorită reacțiilor adverse față de 2.3% (3/128) din grupul placebo.

10% (13/129) dintre pacienții tratați cu saxagliptină au raportat 19 evenimente adverse de hipoglicemie față de 6.3% (8/128) din grupul placebo (care au raportat 16 evenimente adverse). În timpul perioadei de monitorizare, doza de sulfoniluree a fost redusă pentru 1 pacient din brațul saxagliptinei și pentru 2 din brațul placebo datorită hipoglicemiei.

Profilul de siguranță al saxagliptinei a fost similar cu placebo și nu s-au raportat evenimente adverse neașteptate. Cele mai frecvente reacții adverse înregistrate au fost: nazofaringite (6.2%), diaree (5.4%) și hipertensiune (5.4%) în grupul saxagliptinei, în timp ce în grupul placebo 9.4% dintre pacienți au raportat nasofaringite, 6.3% infecții ale tractului urinar și 5.5% dislipidemii.

#### Informații privind eficacitatea clinică

Saxagliptin a fost acceptat de către SMC pentru o utilizare limitată în asociere cu metformin, când dieta, exercițiul fizic și tratamentul cu metformin nu determină un control glicemic adecvat. Extensia indicației vizează utilizarea ca terapie orală triplă cu metformin și o sulfoniluree.

Linagliptin, sitagliptin și vildagliptin au fost acceptate pentru utilizare în această indicație.

Prin studii pivot s-a demonstrat ca tratamentul cu saxagliptin reduce semnificativ nivelurile de HbA1c comparativ cu placebo, atunci când este utilizat în asociere cu metformină și o sulfoniluree.

Dovezile privind beneficiile clinice pe termen lung și reducerea complicațiilor micro- și/sau macrovasculare lipsesc.

Nu există niciun studiu clinic în care saxagliptin să fie comparat direct cu un alt medicament considerat comparator relevant și utilizat ca terapie orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree.

Compania solicitantă a efectuat 2 analize indirecte folosind metoda Bucher pentru compararea saxagliptinei cu sitagliptin și respectiv cu linagliptină (în care placebo a fost comparatorul comun). Au fost evaluate 3 studii clinice, câte unul pentru fiecare agent activ, comparativ cu placebo și utilizat ca parte a triplei terapii orale cu metformin și sulfoniluree pentru pacienții diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, care prezintă un control inadecvat al glicemiei cu metformină și sulfoniluree alone.

Doar un subgrup din cadrul populației tratate cu sitagliptin a fost utilizat în comparație, dar acest studiu a fost proiectat pentru a avea cel puțin 90% din puterea de a detecta o variație de 0.5% între sitagliptin și placebo pentru fiecare subgrup. Au existat unele diferențe între pacienți înrolați în fiecare







## 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

studiu, în special între cele cu saxagliptin și sitagliptin, care au inclus și pacienți naivi la tratament, sau care au utilizat diferite alte scheme terapeutice.

Au fost semnalate diferențe între studii privind medicația de urgență, iar în studiul sitagliptinei, glimepirida a fost singura sulfoniluree, care nu reflectă practica clinică din Scoția. Rezultatele comparațiilor indirecte au sugerat că nu există diferențe semnificative între cele 3 gliptine în ceea ce privește reducerea HbA1c.

Având în vedere că modelul economic se bazează pe raportul cost-minimizare, s-a presupus că tratamentele sunt echivalente din punct de vedere al siguranței.

#### Informații de economie sanitară

Compania a prezentat o analiză de cost-minimizare pentru compararea saxagliptinei cu sitagliptina și linagliptina în terapie orală triplă, în asociere cu metformin și o sulfoniluree, când doar acest tratament, dieta și exercițiile fizice, nu asigură controlul glicemic adecvat.

Analiza de caz a avut un orizont de timp 1 an, iar analiza de sensibilitate, 5 ani.

Datele utilizate pentru determinarea eficacității s-au bazat pe compararea indirectă a saxagliptinului cu sitagliptin și linagliptin. Compania a efectuat 2 comparații indirecte ajustate folosind metoda Bucher. Nu au existat diferențe semnificative între gliptine.

Au fost luate în considerare doar costurile de achiziție pentru saxagliptin, linagliptin și sitagliptin, cele necesare monitorizării funcțiilor renale și hepatice au fost excluse. Pentru un orizont de timp de 1 an, costul tratamentului cu saxagliptin a fost estimat la £ 410.80 per pacient iar pentru sitagliptin și linagliptin, £ 432.38.

Analiza de cost-minimizare a arătat că saxagliptin ar produce o economie bugetară comparativ cu ambele sitagliptin și cu linagliptin. În situația creșterii orizontului de timp la 5 ani, saxagliptina, produce economii bugetare de £ 97,43 în anul 5.

Analizele indirecte indică o eficacitate comparabilă a saxagliptinei cu linagliptina și sitagliptina iar concluzia evaluatorilor a fost că nu există diferențe semnificative între tratamente.

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

#### 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 orală triplă în



**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

asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei”[4].

Compania a prezentat o analiză indirectă ajustată pentru saxagliptin+ metformin+ sulfoniluree și comparatorul relevant. Saxagliptin a fost comparat cu placebo (studiul D1680L00006). Au fost prezentate 3 studii clinice dar acestea au avut o durată mai mică de 24 săptămâni iar pacienții înrolați nu prezentau control glicemic insuficient la doza maximă tolerată de metformin și sulfoniluree.

Optimizarea terapiei cu insulină în grupul comparator nu a fost posibilă sau a fost limitată. Mai mult decât atât, datele provenite din cele 3 studii clinice nu au putut fi utilizate deoarece:

- ❖ Calle-Pascuale 1995 a fost un studiu nerandomizat, în care metforminum a fost folosit în doze submaximale (850 mg/zi).
- ❖ în Kavapil 2006 și Malone 2003, sulfonilureea nu a fost folosită conform indicațiilor aprobate pentru punerea pe piață și diferit de utilizarea din studiul saxagliptinei.

Tabel II Caracteristicile studiilor clinice prezentate de companie pentru comparația indirectă

Studiul clinic	Design	Durată	Tratament anterior	Criterii pt. control glicemic inadecvat	Adminstrare	Comparator
<b>D1680L00006</b>	Randomizat, dublu-orb, paralel, multicentric	Screening: 2S Tratament:24 S	MTF (≥1500mg)+SU (≥50% doza max) 8 săpt	HbA1c≥7% și ≤10% la prima vizită	SAX 5mg/zi MTF≥1500mg SU≥50% doza max N=129	SAX 5mg/zi MTF≥1500mg SU≥50% doza max N=128
<b>Calle-Pascuale 1995</b>	Nerandomizat Deschis, paralel	4 luni	SU cel puțin 1 an și în doză maximă cel puțin 6 luni	Mai mult de 2 valori HbA1c >7% în ultimele 6 luni	Zn insulin 0.3UI/kg/zi N=12	SU -lipsă date MTF 850mg/zi N=12
<b>Kavapil 2006</b>	Randomizat, dublu-orb, paralel, multicentric	16 săpt	MTF≥850 mg/zi cel puțin 1 lună	Lipsă info	Insulin aspartat 30 0.2UI/kg/zi cu modific dozei în ziua 1 și 7 cu 2-4 UI/injecție MTF 1660mg/zi N=116	Glibenclamid 1.75 mg/zi - max 10.5 mg MTF 1660 mg/zi N=114
<b>Malone 2003</b>	Randomizat, dublu-orb, paralel, multicentric	Inițiere: 2 săpt Tratament16 S	MTF sau SU generația a doua cel puțin 3 luni, în doză maximă în ultimele 30 de zile	HbA1c >125% din valoarea normală	Insulin lispro mix <7mmol/l – 10 mmol/l MTF 1500-2550 mg/zi N=296	Glibenclamid <7mmol/l MTF 1500-2550 mg/zi N=301





## 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

MTF – Metformin, SU- Sulfoniluree

Comparatorul relevant aprobat de GBA a fost considerat insulina+metforminum (terapia cu insulină doar dacă metformin nu este tolerat sau nu este eficient). Acesta diferă de propunerea companiei care a ales metformin+sulfoniluree și alt inhibitor DPP-4.

Experții evaluatori au considerat că nu există studii clinice relevante pentru evaluarea beneficiului adițional al triplei terapii saxagliptin + metformin + sulfoniluree și **nu a putut fi demonstrat un beneficiu suplimentar**. 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 terapie orală cu metformin și sulfoniluree **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.

### 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:



## 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

- 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 glicemia glucose levels  $\geq 300$  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
- 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



## 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+ 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+metformin+glimepiridum, tripla asociere sitagliptin+metformin+glimepiridum.

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

#### 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 afișate 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 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.).



## 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 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/AI 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.

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:

- saxagliptin+metformin+glimepiridum este 2457 lei (2216.76 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 saxagliptin este mai mare cu 4% comparativ cu al triplei cu sitagliptinum și mai mic cu 1.31% dacă se folosește Janumet și glimepiridum.

Impactul bugetar pentru saxagliptin administrat ca triplă terapie orală cu metformin și o sulfoniluree este neutru.



## 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. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1.Evaluări HTA internaționale</b>		
1.1.HAS-BT important	15	45
1.2. NICE – nu a fost evaluat SMC – recomandă utilizarea	15	
1.3 IQWIG/GBA- există raport de evaluare, rezoluția a fost publicată	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 25 țări</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiilor – impact bugetar neutru</b>	<b>15</b>	<b>15</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85 puncte</b>	

#### 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare 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 orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar acest tratament, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control adecvat al glicemiei” **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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 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 saxagliptinum în indicația „pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, în scopul îmbunătățirii controlului glicemic ca terapie orală triplă în asociere cu metformin și o sulfoniluree, atunci când doar 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 12848 de 23 July 2014,
3. Scottish Medicines Consortium, *Saxagliptin 2.5mg and 5mg film coated tablet (Onglyza)*, SMC no. 918/13, 08 November 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

- 
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**

