

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM

INDICAȚIE: *indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:*

- *atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.*
- *la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate*

Data depunerii dosarului

13.04.2021

Numărul dosarului

7555

PUNCTAJ: 95 de puncte/50 de puncte/20 de puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ertugliflozinum + Sitagliptinum
1.2.1. DC: Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate
1.2.2. DC: Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: A10BD24
1.4. Data eliberării APP: 23 martie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrații	5 mg/100 mg, 15 mg/100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. x 28 comprimate filmate
	cutie cu blist. x 90 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 01.12.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de 28 cp. filmate Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate	321,62 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	11,48 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de 90 cp. filmate Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate	909,87 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	10,109 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de 28 cp. filmate Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate	321,62 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	11,48 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj de 90 cp. filmate Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate	909,87 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	10,109 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate și Steglujan 15 mg/100 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Steglujan este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: • atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat. • la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate.	Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de ertugliflozin 5mg/sitagliptin 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută la ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.	Nu este menționată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: Înainte de inițierea tratamentului cu Steglujan și ulterior periodic, se recomandă evaluarea funcției renale. Inițierea tratamentului cu acest medicament nu este recomandată în cazul pacienților cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) mai mică de 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr sub 60 ml/min. Tratamentul cu Steglujan trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFG_e sub 45 ml/min/1,73 m² sau persistenței ClCr sub 45 ml/min. Combinația în doză fixă de ertugliflozin și sitagliptin nu trebuie utilizată la pacienții cu insuficiență renală severă, cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau care efectuează dializă. Ertugliflozin nu este de așteptat să fie eficace la acești pacienți.

Insuficiență hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este necesară ajustarea dozei de Steglujan. Steglujan nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă și nu este recomandată utilizarea la acești pacienți.

Vârstnici (≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustarea dozei de Steglujan în funcție de vârstă. Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la diminuarea funcției renale. Deoarece după inițierea tratamentului cu ertugliflozin pot să apară modificări ale funcției renale și este cunoscut faptul că sitagliptin este excretat în proporție mare pe cale renală, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent la pacienții vârstnici. Trebuie avute în vedere funcția renală și riscul de depleție volemică. Există experiență limitată privind utilizarea Steglujan la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Steglujan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. AUTORIZAȚIA DE STUDIU CLINIC ȘI RAPORTUL FINAL CARE DOVEDEȘTE DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC CU MEDICAMENTUL SUPUS EVALUĂRII PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Solicitantul a inclus în dosarul medicamentului Steglujan autorizația studiului clinic de fază III cu protocol MK-8835-006 intitulat *"A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Ertugliflozin (MK-8835/PF-04971729) in the Treatment of Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Metformin and Sitagliptin"* și raportul final al acestui studiu. Numărul EudraCT aferent studiului este 2013-003697-26, iar numărul alocat pe site-ul ClinicalTrials.gov este NCT02036515.

Autorizația de studiu clinic a fost emisă de ANMDMR în data de 18.07.2014 și a inclus 8 centre de investigație clinică, conform dovezilor prezentate. Cele 8 centre de investigație au fost:

1. Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Sibiu
2. Consultmed SRL, Diabet Zaharat, Nutriție Boli Metabolice, Iași
3. Spitalul Clinic "Dr. C.I.Parhon" Iași - Cabinetul de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, Iași
4. Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea
5. Medcon SRL, Buzău
6. Spitalul Județean de Urgență Ploiești
7. Nicodiab SRL, București
8. Cabinet Medical Individual Diabet, Nutriție, Boli Metabolice Dr. Pop Lavinia, Baia Mare
9. SC Cardiomed SRL, Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Iași

Din informațiile publicate pe site-ul Clinical Trial Register precum și din raportul de studiu clinic furnizat de către solicitant, reiese că studiul s-a **desfășurat în 9 centre de investigație** de pe teritoriul României, fiind incluși **39 de pacienți români**. Studiul s-a desfășurat în mai multe țări.

Detalii privind numărul de pacienți înrolați în studiu proveniți din fiecare țară participantă sunt prezentate în tabelul următor.

Population of trial subjects	
Subjects enrolled per country	
Country: Number of subjects enrolled	Argentina: 16
Country: Number of subjects enrolled	Bulgaria: 32
Country: Number of subjects enrolled	Colombia: 17
Country: Number of subjects enrolled	Czech Republic: 48
Country: Number of subjects enrolled	Finland: 27
Country: Number of subjects enrolled	Hungary: 27
Country: Number of subjects enrolled	Israel: 35
Country: Number of subjects enrolled	Korea, Republic of: 63
Country: Number of subjects enrolled	Malaysia: 30
Country: Number of subjects enrolled	Romania: 39
Country: Number of subjects enrolled	Slovakia: 36
Country: Number of subjects enrolled	United States: 94
Worldwide total number of subjects	464
EEA total number of subjects	209

Conform protocolului MK-8835-006 au fost 2 faze de tratament, ambele având o durată de 26 de săptămâni: o fază principală și o fază de extensie a studiului.

Obiectivele acestui studiu randomizat cu design dublu-orb au fost:

- evaluarea eficacității terapiei cu ertugliflozin administrat în doză zilnică de 15 mg/zi versus placebo reflectată prin reducerea nivelului de HbA1c obținut după săptămâna 26 și în săptămâna 52 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlați cu terapia preexistentă reprezentată de metformin și sitagliptină;
- evaluarea eficacității terapiei cu ertugliflozin administrat în doză zilnică de 5 mg/zi versus placebo reflectată prin reducerea nivelului de HbA1c obținut după săptămâna 26 și în săptămâna 52 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlați cu terapia preexistentă reprezentată de metformin și sitagliptină;
- evaluarea siguranței și tolerabilității ertugliflozinului asociat la terapia cu metformin și sitagliptină obținută după săptămâna 26 și în săptămâna 52 versus placebo + metformin+ sitagliptină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlați cu dubla - terapie (metformin și sitagliptină).

Pacienții înrolați au fost pretratați cu metformin ≥ 1500 mg/zi și sitagliptin 100 mg/zi, aveau rata estimată de filtrare glomerulară [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73m² și prezentau valori ale HbA1c situate în intervalul 7,0% și 10,5% [53-91 mmol/mol].

Pacienții au fost randomizați în trei brațe de studiu și au primit:

- metformin + sitagliptină + ertugliflozin 5 mg o dată pe zi + placebo pentru ertugliflozin 10 mg o dată pe zi, comprimate administrate timp de 52 de săptămâni; 156 de pacienți au fost alocați pe acest braț;
- metformin + sitagliptină + ertugliflozin 5 mg o dată pe zi + ertugliflozin 10 mg o dată pe zi, comprimate administrate timp de 52 de săptămâni; 153 de pacienți au fost alocați pe acest braț;
- metformin + sitagliptină + placebo pentru ertugliflozin 5 mg placebo + placebo pentru ertugliflozin 10 mg, comprimate administrate timp de 52 de săptămâni; 153 de pacienți au fost alocați pe acest braț.

Detalii privind numărul de pacienți înrolați în studiu în funcție de vârstă sunt prezentate în tabelul următor:

Subjects enrolled per age group	
In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	0
Adults (18-64 years)	326
From 65 to 84 years	138
85 years and over	0

Tratamentul de salvare conform protocolului de studiu a fost permis. Acesta a fost reprezentat de glimepiridă și/sau insulină.

Rezultatele acestui studiu au fost prezentate în cadrul celui de-al 52-lea Congres anual al Asociației Europene de Studiu a Diabetului, desfășurat în Germania, în perioada 12-16 septembrie 2016. Studiul a fost ulterior publicat în anul 2017 în revista de specialitate WILEY cu titlul „*Efficacy and safety of ertugliflozin in subjects with T2DM inadequately controlled on the dual combination of metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 trial*”, autorii fiind Laurant B și Eldor R, Liu J, et al.

Rezultatele care au fost obținute sunt prezentate succint în cele ce urmează.

Un număr de 464 de pacienți au fost randomizați (valoarea inițială medie a HbA1c, 8,0% [64,3 mmol/mol]; eGFR= 87,9 ml/min/1,73 m²). > 90% dintre pacienții participanți alocați pe fiecare dintre cele 3 brațe de tratament au finalizat studiul. În total, numărul acestora a fost de 433 de pacienți (93,3%).

După 26 de săptămâni, modificările HbA1c raportate la valorile determinate la momentul inițial au fost de -0,7% (-7,5 mmol/mol) pentru grupul care a primit placebo și de -0,8% (-8,3 mmol/mol) pentru grupurile de pacienți tratate cu ertugliflozin 5 mg și respectiv 15 mg (valorile p <.001).

17,0%, 32,1% și 39,9% dintre pacienții care au primit placebo, ertugliflozin 5 mg sau ertugliflozin 15 mg, au obținut reducerea HbA1c <7,0% (53 mmol/mol).

Conform articolului publicat, s-au observat reduceri semnificative în urma administrării terapiei cu ertugliflozin versus placebo în privința:

- nivelului glucozei plasmatice determinat în perioada de post alimentar,
- greutatea corporală
- valorilor de tensiune arterială sistolică (TAs).

Efectele pozitive pe controlul glicemic, Gc și TAs determinate de utilizarea ertugliflozin, constatate după săptămâna 26, au fost menținute până în săptămâna 52.

O incidență crescută a infecțiilor micotice genitale a fost observată la pacienții care au primit ertugliflozin (3,7% -14,1%) versus placebo (0% -1,9%) până în săptămâna 52.

Incidența infecțiilor tractului urinar, a hipoglicemiei simptomatice și a hipovolemiei nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

În ceea ce privește rata de discontinuitate a medicației de studiu și cauzele întreruperii acesteia, raportul final ne indică faptul că din cei 39 de pacienți români randomizați, 37 au finalizat studiul. Doi dintre pacienții români au întrerupt studiul înainte de finalizare.

Un pacient a fost identificat cu citoliză hepatică, care s-a dovedit ulterior a fi cauzată de infecția cu virus hepatic C. Deși investigatorul a considerat că evenimentul advers este de intensitate moderată și nu are legătura cu medicația de studiu, subiectul a întrerupt medicația de studiu în ziua 2853.

Cel de-al doilea pacient a suferit un eveniment advers reprezentat de poliurie. Investigatorul a considerat că evenimentul advers este de importanță minoră și cauzat de medicația de studiu. Tratamentul a fost întrerupt în ziua 1654.

Nu au fost identificate în raportul final de studiu alte informații relevante cu privire la monitorizarea pacienților români.

Din diverse motive,

- 14,4% (22 de subiecți) dintre pacienții înrolați pe brațul cu placebo au întrerupt medicația de studiu,
- 10,9% (17 de subiecți) dintre pacienții înrolați pe brațul cu ertugliflozin 5 mg și respectiv
- 11,6% (18 de subiecți) dintre pacienții înrolați pe brațul cu ertugliflozin 15 mg au întrerupt medicația de studiu.

Rezultatele studiului la 52 de săptămâni au evidențiat că ertugliflozin (ambele concentrații) asociat la metformin și sitagliptină, schema de tratament administrată pacienților cu DZ tip 2 este bine tolerat, având un profil de siguranță acceptabil și asigură un control glicemic durabil, semnificativ din punct de vedere clinic, precum și reduceri ale Gc și ale TAs comparativ cu dubla terapie metformin și sitagliptină.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

- prezentate cu titlu informativ -

3.1. HAS: Raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum a fost publicat la data de 5 septembrie 2019 pe site-ul instituției franceze implicată în rambursarea terapiilor. Indicația pentru care a fost solicitată evaluarea tehnologiei Steglujan a vizat asocierea cu metformin, respectiv ertugliflozin + sitagliptina + metformin. În raport sunt menționate ambele concentrații ale medicamentului pentru care a fost solicitată compensarea.

Medicamentele comparator pentru Steglujan validate de către experții francezi au fost:

1. medicamente din clasa inhibitorilor SGLT2

- Dapagliflozinum cu DC Forxiga 10 mg comprimate
- Combinații (Dapagliflozinum+Metforminum) cu DC Xigduo 5 mg/1000 mg comprimate filmate
- Canagliflozinum cu DC Invokana 100 mg comprimate, Invokana 300 mg comprimate
- Combinații (Canagliflozinum+Metforminum) cu DC Vokanamet 50 mg/1000 mg comprimate filmate, Vokanamet 150 mg/1000 mg comprimate filmate
- Empagliflozinum, Jardiance 10 mg comprimate, Jardiance 25 mg comprimate

2. medicamente din alte clase de antidiabetice

- sulfamide hipoglicemizante
- inhibitori de alfa glucozidază
- repaglinidă
- analogi GLP1 (albiglutidă, dulaglutidă, exenatidă, liraglutidă, lixisenatidă, semaglutidă)
- inhibitori de dipeptidil peptidază 4
- insuline.

În opinia Comisiei pentru Transparență, beneficiul terapeutic adus de tehnologia medicală evaluată este **insuficient** pentru a justifica rambursarea prin sistemul asigurărilor de sănătate din Franța, iar beneficiul adițional nu a putut fi estimat.

Dovezile care au stat la baza evaluării experților francezi au provenit din 3 studii clinice de fază III, la care au participat pacienți cu DZ tip 2, necontrolat. În aceste studii a fost testată asocierea dintre ertugliflozină și sitagliptină și nu combinația dintre aceste medicamente.

Aspecte din cele 3 studii sunt prezentate în tabelele următoare.

Tabelul nr. 1: Aspecte din studiile clinice analizate de către experții francezi

Studii clinice	Grupuri de tratament	Numărul de pacienți randomizați	Perioada de tratament inclusă în analiza principală	Durata totală a studiului (incluzând și perioada de extensie a studiului)
Biterapie: ertugliflozină + sitagliptină versus placebo				
VERTIS SITA P017/1047	- Placebo (comparator) - ERTU 15 mg + SITA 100 mg - ERTU 5 mg + SITA 100 mg	- n=97 - n=96 - n=98	26 săptămâni	26 săptămâni
Triterapie: ertugliflozină + metformin+ sitagliptină versus placebo + metformin + sitagliptină				
VERTIS SITA2 P006/1015	- MET + SITA 100 mg + Placebo (comparator) - MET + SITA 100 mg + ERTU 15mg - MET + SITA 100 mg + ERTU 5mg	- n=153 - n=154 - n=156	26 săptămâni	52 săptămâni
Triterapie: ertugliflozină + metformin+ sitagliptină versus biterapie metformin + sitagliptină				
VERTIS FACTORIAL P005/1019	- MET + SITA 100 mg (comparator) - MET + ERTU 15mg (comparator) - MET + ERTU 15 mg + SITA 100 mg - MET + ERTU 5mg (comparator) - MET + ERTU 5 mg + SITA 100 mg	- n=247 - n=248 - n=250 - n=245 - n=243	26 săptămâni	52 săptămâni

Tabelul nr. 2: Aspecte din studiile clinice analizate de către experții francezi

Studii clinice	Criterii de includere în studii	Criteriile de non-includere în studii	Design-ul studiilor
VERTIS SITA P017/1047 VERTIS SITA2 P006/1015 VERTIS FACTORIAL P005/1019	- Pacienți adulți (≥18 ani*) cu DZ tip 2 (criteriile Asociației Americane de Diabet) - Pacienții tratați cu medicamente antidiabetice orale în monoterapie au trebuit să întrerupă tratamentul la al doilea screening până la sfârșitul studiului; - Nivelul de HbA1c; - IMC ≥ 18 kg/m ² și ≤ 40 kg/m ²	- Antecedente de DZ tip 1 sau de cetoacidoză sau posibil diagnostic de diabet zaharat de tip 1 confirmat de prezența peptidei C < 0,7 ng/mL; - Antecedente de alt tip de diabet (endocrinopatie, sindrom genetic, pancreatic secundar)	Dublu-orb, randomizat

Tabelul nr. 3: Aspecte din studiile clinice analizate de către experții francezi

Studii clinice	Pacienții randomizați	Criteriul principal de evaluare în cele 3 studii clinice	Rezultatele obținute în privința criteriului principal de evaluare
VERTIS SITA P017/1047	Valorile HbA1c au fost situate între 8% și 10,5%, numai sub dietă și exerciții fizice		<u>În săptămâna 26</u> -1,16 [-1,49 ; -0,84] pentru ertugliflozină 5 mg + sitagliptină versus placebo (p < 0,001) -1,24 [-1,57 ; -0,91] pentru ertugliflozină 15 mg + sitagliptină versus placebo (p < 0,001)

VERTIS SITA2 P006/1015	Valorile HbA1c au fost situate între 7% și 10,5% sub metformin $\geq 1,5$ g/zi + sitagliptin 100 mg	Variația nivelului de HbA1c la 26 de săptămâni comparativ cu nivelul de la randomizare	<u>În săptămâna 26</u> -0,69% [-0,69; -0,50] pentru ertugliflozină 5 mg comparativ cu placebo (p <0,001) -0,76% [-0,95; -0,58] pentru ertugliflozină 15 mg versus placebo (p <0,001)
VERTIS FACTORIAL P005/1019	Valorile HbA1c au fost situate între 7,5% și 11% cu monoterapie cu metformin $\geq 1,5$ g/zi		<u>În săptămâna 26</u> -0,43% [-0,60; -0,27] pentru ertugliflozină 5 mg + sitagliptină versus sitagliptină (p <0,001) -0,47% [-0,63; -0,30] pentru ertugliflozină 15 mg + sitagliptină versus sitagliptină (p <0,001)

Tabelul nr. 4: Rezultatele analizei inițiale privind criteriile de evaluare secundare obținute la 26 de săptămâni în studiul VERTIS SITA

Studiul VERTIS SITA	ERTU 5 mg + SITA 100mg vs placebo	ERTU 15 mg + SITA 100mg vs placebo
Variația glicemiei a jeun (mg/dL), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-38,94 (-49,93 ; -27,96) p<0,001	-46,05 (-57,09 ; -35,02) p<0,001
Variația greutății (kg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-1,76 (-2,57 ; -0,95) p<0,001	-2,16 (-2,98 ; -1,34) p<0,001
Pacienți * care au atins HbA1c <7,0%, (IC 95%) * Strat de pacienti cu RFG între 45 și 60 ml/min/1,73 m ²	6,88 (2,81 ; 16,83) p<0,001	7,39 (2,98 ; 18,31) p<0,001
Variația TA sistolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-4,44 (-7,87 ; -1,01) p<0,001	-6,39 (-9,83 ; -2,95) p<0,001
Variația TA diastolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-1,65 (-4,09 ; 0,79) NS	-2,18 (-4,62 ; 0,26) NS
Pacienții care au primit tratament de salvare pentru ameliorarea glicemiei, diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	p<0,001	p<0,001

Tabelul nr. 5: Rezultatele analizei inițiale privind criteriile de evaluare secundare obținute la 26 de săptămâni în studiul VERTIS SITA2

	ERTU 5mg vs placebo	ERTU 15mg vs placebo
Variația glicemiei a jeun (mg/dL), diferența valorilor medii ajustate (IC	-25,15 (-32,76 ; -17,54)	-31,28 (-38,90 ; -23,66)

95%)	p<0,001	p<0,001
Variația greutatei (kg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-2,03 (-2,65 ; -1,40) p<0,001	-1,72 (-2,35 ; -1,09) p<0,001
Pacienți care au atins HbA1c <7,0%, (IC 95%)	3,16 (1,74 ; 5,72) p<0,001	4,43 (2,44 ; 8,02) p<0,001
Variația TA sistolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-2,93 (-5,36 ; -0,49) p=0,019	-3,94 (-6,39 ; -1,50) p=0,002
Variația TA diastolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-1,24 (-2,97 ; 0,48) NS	-1,38 (-3,11 ; 0,36) NS
Pacienții care au primit tratament de salvare pentru ameliorarea glicemiei, diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-15,1 (-21,9 ; -9,4) p<0,001	-14,4 (-21,3 ; -8,5) p<0,001

Tabelul nr. 6: Rezultatele analizei inițiale privind criteriile de evaluare secundare obținute la 26 de săptămâni în studiul VERTIS FACTORIAL

	ERTU 5mg + sitagliptină vs sitagliptină	ERTU 15mg + sitagliptină vs sitagliptină
Variația glicemiei a jeun (mg/dL), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-18,40 (-24,03 ; -12,77) p<0,001	-23,14 (-28,76 ; -17,53) p<0,001
Variația greutatei (kg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-1,85 (-2,48 ; -1,22) p<0,001	-2,27 (-2,90 ; -1,64) p<0,001
Pacienți care au atins HbA1c <7,0%, (IC 95%)	4,14 (2,68 ; 6,40) p<0,001	2,53 (1,69 ; 3,89) p<0,001
Variația TA sistolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-2,76 (-4,69 ; -0,83) p=0,005	-3,01 (-4,94 ; -1,09) p=0,002
Variația TA diastolice (mmHg), diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-0,32 (-1,50 ; 0,86) NS	-0,97 (-2,15 ; 0,21) NS
Pacienții care au primit tratament de salvare pentru ameliorarea glicemiei, diferența valorilor medii ajustate (IC 95%)	-4,0 (-8,1 ; -0,4) p=0,032	-6,5 (-10,3 ; -4,0) p<0,001

Conform raportărilor provenite din 7 studii de fază III care au evaluat ertugliflozin în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice, 62% dintre pacienții care au primit ertugliflozin au prezentat cel puțin un eveniment advers comparativ cu 65% dintre pacienții care nu au primit această terapie.

Evenimentele adverse înregistrate cel mai frecvent în perioada de desfășurare a acestor 7 studii au fost hipoglicemia și infecțiile în special urinare, genitale și respiratorii.

10,7% dintre femeile tratate cu ertugliflozin, comparativ cu 3% dintre femeile care au primit placebo și respectiv la 4,3% dintre bărbații care au primit terapie cu ertugliflozin față de 0,3% dintre bărbații care nu au primit această terapie au prezentat infecții genitale.

Diureza osmotică asociată terapiei administrate (raportată la 4% dintre pacienții cu ertugliflozin față de 1,6% dintre pacienții care nu au primit această terapie) și infecțiile genitale, constituie două evenimente adverse legate de tratamentul cu ertugliflozin care au fost înregistrate cu o frecvență mai mare în grupurile de pacienți care au primit această terapie, raportate la evenimentele adverse constatate în grupurile de subiecți care nu au primit acest medicament.



Dintre evenimentele adverse raportate, 21 dintre ele au fost încadrate ca fiind grave, corelate cu decesul pacienților incluși în studiile clinice cu ertugliflozin:

- 18 decese (0,5%) fost identificate la pacienții tratați cu ertugliflozin, iar
- 3 decese (0,2%) au fost înregistrate la pacienții care nu au primit ertugliflozin.

Cauzele cardiace au fost cel mai frecvent implicate.

Cetoacidoza reprezintă un alt eveniment advers constatat la 3 pacienți din studiile clinice care au fost tratați cu ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză a fost considerat semnificativ și a fost inclus în planul de management al riscului aferent medicamentului Steglujan.

Un eveniment advers sever raportat în studiile de fază III a fost reprezentat de amputarea unui membru inferior sau cel mai adesea a unui deget de la picior. 10 astfel de cazuri au fost înregistrate. Dintre cei 10 pacienți, 9 au primit ertugliflozin, iar 1 pacient a primit un alt tratament anti-diabetic. Toți cei 10 pacienți au avut cel puțin un factor de risc pentru amputare.

Referitor la acest risc sever, în raportul francez se menționează că au fost efectuate analize la nivel european, pe baza cărora în februarie 2017, PRAC a concluzionat că riscul de amputare a membrelor inferioare este crescut în timpul tratamentului cu canagliflozin, un medicament din aceeași clasă cu ertugliflozin. Mecanismul responsabil de apariția acestui eveniment advers nu a fost identificat. Însă nu a putut fi exclusă existența unui efect de clasă aferent medicamentelor care inhibă SGLT2 (ertugliflozin nu a fost printre medicamentele incluse în evaluare).

Apariția unor cazuri rare, dar grave de gangrenă Fournier raportate de FDA și identificate în perioada martie 2013 și mai 2018 în cazul unui număr de 12 pacienți care au fost tratați cu inhibitori SGLT2, au fost de asemenea amintite în raportul HAS. În plus, este menționat că ertugliflozinul nu a fost implicat în mod specific în apariția acestor cazuri, comercializarea acestui medicament fiind considerată recentă în SUA. Având în vedere aceste aspecte, FDA a recomandat ca ertugliflozinul să fie supus acelorași avertismente ca și în cazul celorlalte medicamente din clasa inhibitorilor de SGLT2 aprobate în prealabil.

În acest context, experții francezi au amintit că în noiembrie 2018, PRAC a confirmat că există un efect de clasă al inhibitorilor de SGLT2 și a recomandat ca acest risc să fie inclus în RCP-ul produselor în cauză (secțiunile 4.4 și 4.8) cu mențiunea că gangrena Fournier va fi inclusă ca risc semnificativ identificat. În plus, PRAC a recomandat distribuirea unei scrisori de informare către profesioniștii din domeniul sănătății, în care să fie semnalat acest risc. În Franța, datorită necomercializării inhibitorilor de SGLT2 această scrisoare nu a fost distribuită profesioniștilor din domeniul sănătății.

Conform datelor din studiile (VERTIS SITA, FACTORIAL și SITA2) în care a fost testată asocierea dintre ertugliflozină și sitagliptină, evenimentele adverse cel mai frecvent raportate la pacienții expuși la asocierea ertugliflozin + sitagliptin au fost:

1. infecțiile (raportate la aproximativ 20% dintre pacienți),
2. tulburările gastrointestinale (raportate la 8,4% dintre pacienții din studiul VERTIS FACTORIAL și la 6,5% dintre pacienții din studiul VERTIS SITA2)
3. tulburări ale sistemului nervos (raportate la 9% dintre pacienții din studiul VERTIS SITA, în principal cazuri de cefalee).



În concluzie experții francezi în urma evaluării datelor de eficacitate și siguranță provenite din cele 3 studii clinice pentru care comparatorii nu au fost considerați relevanți și ca urmare a profilului de siguranță aferent combinației analizate precum și a necesității medicale deja acoperite de terapii antidiabetice, au apreciat că impactul tehnologiei Steglujan asupra morbidității, mortalității și asupra calității vieții nu a fost demonstrat.

Prin urmare, medicamentul Steglujan nu oferă un răspuns la nevoia medicală deja acoperită de alternative cu eficacitate mai bine demonstrată și/sau cu un profil de siguranță mai favorabil și nu oferă nici un beneficiu în privința asigurării protecției cardiovasculare față de medicamentele antidiabetice rambursate.

3.2. NICE: Pe site-ul institutului din Regatul Unit, National Institute for Health and Care Excellence, nu este publicat raportul de evaluare a medicamentului Steglujan.

3.3. SMC: Pe site-ul institutului scoțian care reglementează activitatea de evaluare a tehnologiilor medicale, nu este publicat raportul privind rambursarea medicamentului Steglujan.

3.4. IQWiG: Pe site-ul instituției implicată în rambursarea tehnologiilor medicale din Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, este publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum datat 06.09.2018, având nr. A18-31.

Conform acestui document terapiile care includ insulină, fie monoterapie, fie terapii asociate, precum insulina + metformin, insulina + empagliflozina, insulina + liraglutidă, reprezintă comparatori relevanți pentru tehnologia Steglujan.

Raportat la terapiile comparator, experții germani au concluzionat că nu există niciun beneficiu adițional adus de noua tehnologie.

Dovezile analizate de către experții germani au provenit din studiul VERTIS SITA 2.

În raport se amintește că decizia privind existența unui beneficiu adițional adus de administrarea medicamentului Steglujan la pacienții cu DZ tip 2 va fi luată de către Comitetul Federal Comun.

3.5. G-BA: Pe site-ul Comitetul Federal Comun German este publicată rezoluția privind rambursarea terapiei cu Steglujan, datată 1 noiembrie 2018. Inexistența unui beneficiu adițional adus de noua terapie, raportată la terapiile considerate comparator, este accentuată și în acest raport.

5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere depusă de către solicitant, medicamentul cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum este rambursat, pentru indicațiile menționate la punctul 1.9 în 10 state din Uniunea Europeană și Marea Britanie, respectiv: Croația, Germania, Irlanda, Finlanda, Suedia, Letonia, Belgia, Danemarca, Ungaria, Luxemburg.

6. RECOMANDĂRILE GHIDULUI ROMÂNESC DE MANAGEMENT A DIABETULUI ZAHARAT, EDIȚIA 2021 ȘI ALE GHIDULUI AMERICAN, EDIȚIA 2021

Recomandările privind tratamentul diabetului zaharat de tip 2, prevăzute în *Ghidul de management al diabetului zaharat*, datat 2021, elaborat de către Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (Președinte: Prof. univ. dr. Romulus Timar) și Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice (Președinte: Prof. univ. dr. Gabriela Roman) sunt prezentate în cele ce urmează:

„ **Algoritm pentru prescrierea medicației antidiabetice la pacientul cu DZ tip 2**

În cele ce urmează propunem o modalitate de inițiere și de intensificare a tratamentului antihiperglicemiant la pacientul cu DZ de tip 2. Fiecare caz, însă, va fi judecat individual, ținându-se cont de comorbidități, de eventualele contraindicații și de posibilitatea asocierilor medicamentoase.

Treapta I

Prima treaptă a tratamentului antidiabetic este reprezentată de măsurile privind optimizarea stilului de viață și metformin, care se indică încă din momentul diagnosticului. Recomandarea privind administrarea precoce a metforminului se justifică prin proprietățile pe care acest preparat le are: reducere importantă a HbA1c, risc mic de hipoglicemii, efect ponderal neutru, reacții adverse rare, toleranță relativ bună, beneficii cardiovasculare, experiență îndelungată a întrebuițării și cost redus.

Dacă țintele glicemice sunt atinse, pacientul continuă acest tratament, determinarea HbA1c fiind repetată la interval de 3 luni (sau 6 luni, la pacienții ce au control glicemic bun și stabil). Dacă metforminul este administrat în doză maximă sau doză maximă tolerată și țintele glicemice nu sunt atinse, după 3 luni se va trece la a doua treaptă terapeutică. Dacă metforminul nu este tolerat în nicio doză sau dacă administrarea acestuia este contraindicată și valoarea HbA1c se menține peste ținta propusă, în ciuda implementării măsurilor privind optimizarea stilului de viață, se va administra monoterapie cu un antidiabetic din altă clasă: inhibitor SGLT2 (toți), agonist al receptorilor GLP-1 (dulaglutidul, liraglutidul, semaglutidul), inhibitor DPP4 (toți), sulfonilureic, pioglitazonă sau chiar insulină. Inițierea monoterapiei medicamentoase și adăugarea secvențială a altor clase terapeutice reprezintă modalitatea preferată de instituire a farmacoterapiei în DZ tip 2, fiind susținută de numeroase studii clinice. Chiar dacă DZ tip 2 este o boală progresivă, deteriorarea funcției β -celulare este lentă, astfel încât eventualul eșec al unei scheme terapeutice poate fi surprins în timp util, cu condiția determinării periodice a HbA1c. Deși, în comparație cu metforminul în monoterapie, un tratament cu asociere de antidiabetice, recomandat încă din momentul diagnosticului DZ, duce la scăderi mai mari ale valorilor HbA1c, există puține dovezi privind superioritatea pe termen lung a acestei modalități de abordare terapeutică față de monoterapia inițială cu metformin. Totuși, dat fiind faptul că majoritatea antidiabeticelor reduc rareori HbA1c cu mai mult de 1%, terapia combinată inițială va fi luată în considerare în cazul pacienților care prezintă niveluri ale HbA1c care depășesc ținta de tratament cu mai mult de 1,5%. Insulina va fi administrată împreună cu metforminul, încă din momentul diagnosticului, în situațiile în care valorile HbA1c sunt foarte mari ($>11\%$), sunt prezente simptome și semne sugestive pentru insulinopenie (poliurie, polidipsie, pierdere ponderală, cetoză), diabetul este secundar pancreatic sau există suspiciunea diabetului de tip LADA.

Există și opinii conform cărora, la valori ale HbA1c $>7,5\%$ ar trebui recomandată dublă terapie încă din momentul diagnosticului, iar dacă HbA1c $>9\%$ se pot prescrie chiar 3 antidiabetice din start, între care și insulina dacă pacientul este simptomatic. De asemenea, în funcție de profilul pacientului, monoterapia inițială nu trebuie neapărat să fie reprezentată de metformin, putându-se opta pentru un agonist al receptorilor GLP-1, un inhibitor SGLT2 sau o altă clasă terapeutică.

Treapta a II-a

În cazul în care optimizarea stilului de viață și metforminul administrat în doză maximă (sau maximă tolerată) nu au dus la atingerea țintelor glicemice pentru HbA1c, se impune asocierea unui alt antidiabetic. Prima întrebare pe care medicul curant trebuie să răspundă este dacă pacientul are boală cardiovasculară aterosclerotică, BCR sau insuficiență cardiacă, sau dacă are markeri pentru un risc cardiovascular crescut (pacienți ≥ 55 de ani cu stenoze coronariene, carotidiene sau ale arterelor membrelor inferioare, hipertrofie ventriculară stângă, RFG < 60 ml/min sau albuminurie crescută sau foarte crescută).

A. Pacient cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, BCR, insuficiență cardiacă sau markeri ai unui risc cardiovascular mare

Acești pacienți beneficiază de medicamente care, în studii clinice, au dovedit protecție cardiovasculară, respectiv agonistii de receptori GLP-1 (liraglutid, semaglutid sau dulaglutid) sau inhibitorii SGLT2 (empagliflozin, dapagliflozin sau canagliflozin). Preferința pentru una sau alta dintre clasele menționate este dată de tipul afecțiunii dominante.

a. În situația în care predomină boala cardiovasculară aterosclerotică (existență deja sau care are o probabilitate mare de apariție dată fiind prezența markerilor de risc la pacienți ≥ 55 de ani) se administrează agonști ai receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare sau dacă filtrarea glomerulară o permite, inhibitorii SGLT2 (existând o ușoară preferință pentru prima clasă). Până în prezent, dulaglutidul este singurul agonist de receptori GLP1 cu dovezi, provenite din studii clinice, care îi susțin folosirea în prevenția primară a evenimentelor cardiovasculare.

În situația în care ținta de HbA1c nu este atinsă (sau dacă pacientul nu tolerează preparatul), se va recurge la alte clase, preferându-se cele care au dovedit siguranță cardiovasculară:

- un inhibitor SGLT2 (dacă regimul terapeutic conține un agonist de receptori GLP-1) sau un agonist de receptori GLP-1 (dacă schema de tratament cuprinde un inhibitor SGLT2);
- un inhibitor DPP4 (dar nu asociat unui agonist de receptori GLP-1);
- insulină glargin U-100 sau degludec;
- pioglitazonă (în doză mică, dacă pacientul nu are insuficiență cardiacă);
- un derivat de sulfoniluree (se preferă gliclazidul sau glimepiridul).

b. În situația în care predomină insuficiența cardiacă (mai ales dacă fracția de ejeție este scăzută) sau BCR, se preferă un inhibitor SGLT2. Dacă această asociere nu este tolerată sau este contraindicată (de ex., din cauza RFG scăzute), se va administra un agonist de receptori GLP-1 cu beneficii cardiovasculare demonstrate. În situația în care ținta de HbA1c nu este atinsă (sau în caz de intoleranță la preparatele menționate), se va recurge la alte antidiabetice, preferându-se cele care au dovedit siguranță cardiovasculară:

- un agonist de receptori GLP-1, ce se adaugă inhibitorului SGLT2;
- un inhibitor DPP4 (cu excepția saxagliptinului) în prezența insuficienței cardiace, dacă schemă nu conține agonist de receptori GLP-1;
- insulină glargin U-100 sau degludec;
- un derivat de sulfoniluree (se preferă se preferă gliclazidul sau glimepiridul).

Pioglitazona se contraindică în caz de insuficiență cardiacă. Trebuie menționat și faptul că, în situația pacienților cu boală cardiovasculară aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau BCR, tratați cu asocieri medicamentoase ce nu includ inhibitorii SGLT2 sau agonști de receptori GLP-1, care sunt în ținta terapeutică pentru HbA1c, se va urmări introducerea unui preparat din aceste clase. În aceste cazuri, se poate înlocui un preparat asociat metforminului, se poate stabili (eventual) o țintă mai joasă pentru HbA1c sau, dacă riscul legat de hipoglicemii este foarte mare, se va repeta determinarea HbA1c la intervale de 3 luni, astfel încât, în momentul deteriorării controlului glicemic, să se poată introduce cât mai precoce medicamentul dorit în schema terapeutică.

B. Pacient fără boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, BCR, insuficiență cardiacă sau markeri ai unui risc cardiovascular mare

În cazul acestor pacienți, medicul curant va defini un obiectiv prioritar al terapiei, care poate fi minimizarea riscului de creștere în greutate (sau chiar inducerea scăderii ponderale) sau de apariție a hipoglicemiilor (în mod special dacă pacientul face parte dintr-o categorie la care asemenea evenimente i-ar putea cauza prejudicii de sănătate importante).

a. Dacă obiectivul prioritar este minimizarea riscului de creștere în greutate (sau chiar inducerea scăderii ponderale), se preferă administrarea unui preparat cu rezultate în acest sens, adică un agonist al receptorilor GLP-1 (semaglutidul și liraglutidul având cea mai mare putere de reducere a greutateii) sau un inhibitor SGLT2. În situația în care ținta de HbA1c nu este atinsă (sau dacă pacientul nu tolerează preparatul asociat în a doua treaptă), se va adăuga un inhibitor SGLT2 dacă tratamentul anterior era cu agonist de receptori GLP-1, respectiv agonist de receptori GLP-1 dacă tratamentul anterior era cu inhibitor SGLT2. Dacă valoarea dorită a HbA1c nu este obținută și schema terapeutică nu conține un agonist al receptorilor GLP-1, se poate asocia un inhibitor DPP4, dată fiind neutralitatea ponderală a acestei clase. Dacă inhibitorul DPP4 nu este tolerat sau este contraindicat, se poate asocia, cu prudență, un sulfonilureic (se preferă preparatele de generație nouă, care au risc mai mic de hipoglicemie), pioglitazonă (în doză mică) sau insulină bazală (cu mențiunea că toate aceste ultime medicamente au ca efect advers creșterea în greutate, pacientul necesitând a fi urmărit atent sub acest aspect). Indiferent de opțiunea terapeutică, se impun măsuri energice care să promoveze scăderea ponderală:

- program nutrițional adecvat, cu urmărire strictă de către un dietetician;
- activitate fizică regulată;
- medicație care să favorizeze scăderea ponderală; -intervenție chirurgicală metabolică.

b. Dacă obiectivul prioritar este reducerea riscului de apariție a hipoglicemiilor, ținta pentru HbA1c va fi stabilită la o valoare mai mare decât 7%. La nevoie, se va asocia un preparat dintr-o clasă de antidiabetice cu risc mic de hipoglicemii:

- un inhibitor DPP4,
- un agonist al receptorilor GLP-1,
- un inhibitor SGLT2 (dacă filtrarea glomerulară o permite) sau
- pioglitazonă (de preferat o doză mică, pentru reducerea riscului efectelor adverse).

În situația în care ținta de HbA1c nu este atinsă nici cu terapie dublă, se recomandă asocieri medicamentoase folosind preparate din clasele menționate anterior (cu respectarea indicațiilor privind asocierile). Dacă nici o triplă asociere medicamentoasă nu duce la obținerea rezultatului glicemic dorit, se va lua în considerare adăugarea:

-unui derivat de sulfoniluree de generație nouă, cu risc mai mic de hipoglicemie;

-unei insuline bazale cu risc mai mic de hipoglicemie, analogii bazali de generația a doua (degludec și glargin U-300) fiind superiori celor de primă generație (glargin U-100 și detemir), care, la rândul lor, sunt superiori insulinei NPH. Trebuie menționat că, pentru toate categoriile de pacienți, eficiența celui de-al treilea sau chiar al patrulea antidiabetic este mai mică decât în cazul asocierii aceluiași medicament doar la metformin. De asemenea, odată cu adăugarea mai multor medicamente, crește riscul efectelor adverse, pot apărea interacțiuni medicamentoase, iar aderența pacientului la schema propusă scade. Combinațiile în doză fixă, cu administrare orală sau injectabilă, sporesc aderența pacienților. Aceste beneficii potențiale ale combinațiilor trebuie puse în balanță cu faptul că ele oferă o mai mică flexibilitate în dozare și sunt mai scumpe. În timp ce majoritatea pacienților necesită intensificare regimului terapeutic, în vederea ameliorării controlului glicemic, există și situații în care este necesară reducerea dozelor sau chiar întreruperea unei medicații. Este cazul terapilor ineficiente, cu efecte adverse, care determină

hipoglicemii frecvente, precum și al pacienților la care țintele glicemice s-au schimbat (din cauza apariției unor comorbidități sau a îmbătrânirii). Din aceste motive, orice schemă trebuie revizuită la intervale regulate de timp, luându-se în considerare HbA1c, evoluția ponderală și apariția unor eventuale efecte adverse. Valori ale HbA1c <6,5% sau mult mai mici decât ținta glicemică individualizată impun oprirea sau reducerea dozei medicamentelor cu risc de hipoglicemie sau de creștere în greutate.

Trecerea la terapia antidiabetică injectabilă

În situația în care terapia orală dublă sau chiar triplă nu duce la obținerea controlului glicemic propus, se recomandă inițierea tratamentului antidiabetic injectabil (cu agonști ai receptorilor GLP-1 sau insulină), dat fiind faptul că puterea de reducere a glicemiei a acestor clase este superioară medicației orale. Se preferă adăugarea inițială a unui agonist al receptorilor GLP-1. Aceștia au eficiență glicemică similară cu a insulinei bazale, titrare mult mai simplă, nu impun efectuarea unui autocontrol glicemic riguros, au beneficii ponderale și asupra incidenței hipoglicemiilor și se administrează convenabil (multe preparate se injectează săptămânal). Dacă ținta HbA1c nu este atinsă, se va asocia insulină bazală, inițiată și titrată după cum a fost prezentat la subcapitolul „Insulinele bazale”. Pentru acești pacienți se poate lua în considerare administrarea unei combinații în proporție fixă de insulină bazală și agonist de receptori GLP-1 (iGlarLixi sau iDegLira), care are avantajul unei administrări mai simple (o singură injecție pe zi). Aceste combinații se inițiază și titrează conform recomandărilor pentru fiecare în parte, doza zilnică maximă de insulină bazală fiind limitată de agonistul de GLP-1. În cazul în care ținta de HbA1c nu este atinsă folosind combinațiile menționate anterior, se poate recurge la administrarea separată a insulinei bazale și a unui agonist de receptori GLP-1. La nevoie, regimul insulinic se va intensifica progresiv (bazal + 1, bazal + 2 până la bazal bolus), după cum a fost prezentat la subcapitolul „Insulinele prandiale”. Dacă ținta de HbA1c nu este atinsă nici cu un regim bazal-bolus, ce conține doze mari de insulină, se ridică problema neaderenței pacientului la recomandările privind stilul de viață și se impune reinstruirea în acest sens. Menționăm că există și posibilitatea inițierii/intensificării insulinoterapiei cu insulină premixată (vezi subcapitolul „Insulinele premixate”), dar această soluție este de rezervă. Insulina bazală poate fi administrată și înaintea agonistului de receptori GLP-1. Situațiile care impun această abordare sunt reprezentate de:

- existența unor valori foarte mari ale HbA1c (>11%);
- prezența unor simptome și semne sugestive pentru insulinopenie (poliurie, polidipsie, pierdere ponderală, cetoză);
- suspiciunea unui diabet de tip LADA sau secundar pancreatic; - contraindicații ale administrării agonștilor de receptori GLP-1;
- preferința pacientului pentru insulinoterapie.

De asemenea, administrarea de la început ca terapie injectabilă a unei asocieri între un agonist al receptorilor GLP-1 cu insulină bazală (± insulină prandială) poate fi luată în considerare în situația în care HbA1c >10% sau depășește cu cel puțin 2% ținta propusă.

Intensificarea tratamentului cu insulină bazală

Există o serie de dovezi științifice care susțin eficiența combinațiilor dintre o insulină bazală și medicamente antidiabetice cu beneficii ponderale. De exemplu, inhibitorii SGLT2 pot fi adăugați insulinei bazale pentru a reduce glicemia, în condițiile în care dozele de insulină, greutatea pacientului sau incidența hipoglicemiilor nu se modifică. Comparativ cu inhibitorii DPP4, adăugarea inhibitorilor SGLT2 determină o scădere mai mare a HbA1c și o reducere a greutății pacientului, cu rate similare de hipoglicemii. Atunci când se administrează un inhibitor SGLT2 și HbA1c nu este foarte mare, poate fi necesară reducerea dozei de insulină pentru a preveni hipoglicemiile. Combinația dintre



insulina bazală și un agonist al receptorilor GLP-1 are o eficiență ridicată și un risc mai mic de creștere în greutate și de hipoglicemii, în comparație cu regimurile de insulină de tip bazal-bolus. Regimurile intensificate de insulină (de tip bazal + 1, bazal + 2, bazal-bolus sau cu insuline premixate) trebuie luate în considerare atunci când insulina bazală în asociere cu preparate non-insulinice nu sunt suficiente pentru atingerea țintei pentru HbA1c. În aceste situații se impune o instruire temeinică a pacientului, centrată pe terapia cu insulină, efectuată, de preferință, de o echipă cu expertiză în acest sens,,.

Referitor la inhibitorii dipeptidilpeptidazei 4 (DPP4) și la inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză (SGLT2), în ghidul românesc de management al DZ sunt prezentate următoarele aspecte:

„Inhibitorii DPP4 sunt antidiabetice orale care interferează cu acțiunea enzimei responsabile pentru degradarea incretinelor. Efectul lor este de creștere a secreției de insulină și de reducere a secreției de glucagon într-o manieră dependentă de glicemie. Efectul de reducere a HbA1c este de aproximativ 0,5-0,6%.

În condițiile în care nu sunt administrați împreună cu insulină sau cu derivați de sulfoniluree, inhibitorii DPP4 au risc mic de hipoglicemie și efect ponderal neutru, ceea ce constituie argumente importante în favoarea lor. Cu inhibitorii DPP4 au fost derulate mai multe trialuri de mare amploare, care au demonstrat că ei sunt siguri din punct de vedere cardiovascular.

Studiul SAVOR-TIMI 53 a demonstrat faptul că adiția saxagliptinului la schema terapeutică a pacientului cu DZ tip 2 nu a influențat incidența evenimentelor cardiovasculare sau cerebrovasculare aterosclerotice. Totuși, s-a constatat o creștere semnificativă, cu 27%, a internărilor pentru insuficiență cardiacă, risc care a fost mai mare la pacienții care aveau niveluri crescute ale peptidelor natriuretice, insuficiență cardiacă preexistentă sau BCR.

Sitagliptinul a beneficiat de un studiu numit TECOS, cu design similar cu al precedentului, care a dovedit neutralitate pe evenimentele cardiovasculare, inclusiv în ce privește internările pentru insuficiență cardiacă. O subanaliză efectuată doar pe subiecții vârstnici (de cel puțin 75 de ani) din studiu a demonstrat că sitagliptinul a fost la fel de sigur și în cazul acestora.

Alogliptinul a fost testat în studiul EXAMINE, la pacienți cu sindrom coronarian acut recent. S-a constatat că, în comparație cu placebo, nu a influențat incidența evenimentelor cardiovasculare majore, crescând cu 19% (nesemnificativ statistic) riscul de insuficiență cardiacă.

Siguranța cardiovasculară a linagliptinului a fost probată în studiile CAROLINA și CARMELINA. Studiul CAROLINA a inclus pacienți cu DZ tip 2 cu durată relativ scurtă de evoluție, având boală cardiovasculară certă sau factori de risc pentru aceasta. Comparatorul a fost glimepirid. Linagliptinul s-a dovedit a fi neutru în ce privește indexul compozit al evenimentelor cardiovasculare. Studiul CARMELINA a inclus pacienți cu DZ tip 2 și cu risc crescut pentru boală cardiovasculară sau afectare renală, cei mai mulți dintre aceștia având BCR la randomizare. Comparat cu placebo, linagliptinul s-a dovedit a fi sigur din punct de vedere cardiovascular și renal.

Trebuie menționat și faptul că inhibitorii DPP4 par să amelioreze prognosticul pacienților cu DZ tip 2 și COVID-19. Profilul de siguranță al inhibitorilor DPP4 este favorabil. Ei sunt foarte bine tolerați subiectiv, iar riscul presupus al pancreatitei acute sau al neoplaziilor pancreatice nu a fost confirmat în studiile clinice efectuate și nici în practică. Au fost citate cazuri rare de urticarie și angioedem, existând și unele semne de întrebare privind apariția artralgiilor sau a manifestărilor cutanate de tip pemfigoid bulos.

O problemă o reprezintă numărul mai mare de spitalizări pentru insuficiență cardiacă în cazul saxagliptinului. Cu toate acestea, 3 studii observaționale de mare amploare (66-68) au sugerat siguranța clasei inhibitorilor DPP4 (cu alte cuvinte, nu ar exista deosebiri între membrii ei), aceasta fiind asociată cu semnificativ mai puține internări pentru insuficiență cardiacă în comparație cu derivații de sulfoniluree. Inhibitorii DPP4 se administrează pe cale orală. Doza

este de 100 mg/zi pentru sitagliptin, 5 mg/zi pentru saxagliptin și linagliptin, 25 mg/zi pentru alogliptin și 2 x 50 mg/zi pentru vildagliptin.

Cu excepția linagliptinului, preparat care se elimină predominant biliar, doza celorlalți inhibitori ai DPP4 trebuie redusă în caz de scădere a filtrării glomerulare, după cum urmează:

-pentru sitagliptin la 50 mg/zi dacă RFG_e este <30 ml/min, în această ultimă doză putând fi administrat și cazurilor de boală renală în stadiu terminal și pacienților incluși în programele de dializă.

Inhibitorii DPP4 se recomandă:

-în monoterapie, atunci când metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (toți);

-în terapie dublă, în asociere cu metformin (toți), sulfonilureice dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul și alogliptinul) sau pioglitazonă dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul și alogliptinul);

-în terapie triplă, în asociere cu metformin și sulfonilureice (sitagliptinul, saxagliptinul, vildagliptinul și linagliptinul), metformin și pioglitazonă (sitagliptinul, alogliptinul), metformin și dapagliflozin (saxagliptinul), metformin și empagliflozin (linagliptinul) sau sulfonilureice și tiazolidindione dacă metforminul este contraindicat sau nu este tolerat (alogliptinul);

-la pacienții tratați cu insulină, asociată sau nu metforminului (toți);

-la pacienții tratați cu insulină, asociată pioglitazonei cu sau fără metformin (linagliptinul).

Dat fiind profilul lor de siguranță, inhibitorii DPP4 se pot recomanda pacientului cu DZ tip 2 în a doua treaptă de tratament, în asociere la metformin, dacă ținta pentru HbA_{1c} nu a fost atinsă, în mod special dacă există temeri privind posibila creștere în greutate a pacientului sau a riscului la care acesta ar fi expus în cazul în care ar surveni episoade de hipoglicemie. Bineînțeles, inhibitorii DPP4 pot fi administrați și altor categorii de pacienți.

(....)

Inhibitorii SGLT2 reduc glicemia prin blocarea parțială, printr-un mecanism independent de insulină, a cotransportorului 2 al sodiului și glucozei, situat în segmentele S1 și S2 ale tubului contort proximal, inducând astfel glucozurie însoțită de natriureză. Efectul de reducere a glicemiei este intermediar/mare în condițiile unei funcții renale corespunzătoare, diminuând odată cu deteriorarea acesteia. Din acest motiv, inițierea și continuarea tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 sunt condiționate de valoarea RFG_e, parametru care necesită o monitorizarea periodică.

Riscul de hipoglicemie este foarte mic în cazul administrării în monoterapie sau în asociere cu metforminul. Scăderea ponderală și reducerea tensiunii arteriale, induse de inhibitorii SGLT2, constituie alte avantaje ale acestei terapii.

Principalul beneficiu al inhibitorilor SGLT2 este reprezentat, însă, de protecția cardiovasculară și renală pe care o oferă pacienților, așa după cum rezultă din studiile clinice cu endpoint cardiovascular efectuate cu aceste preparate. Efectele empagliflozinului au fost analizate în studiul EMPA-REG OUTCOME, care a inclus pacienți cu boală cardiovasculară documentată. Pacienții care au primit empagliflozin în doză zilnică de 10 mg sau 25 mg au avut semnificativ mai puține evenimente (cu 14%), decese cardiovasculare (cu 38%), decese de orice cauză (cu 32%) și internări pentru insuficiență cardiacă (cu 35%), comparativ cu cei care au primit placebo.

Reducerea evenimentelor legate de insuficiența cardiacă a fost consemnată atât la pacienții cu acest diagnostic la intrarea în studiu, cât și la cei fără.

Studiul DECLARE-TIMI 58 a urmărit efectele dapagliflozinului la pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată sau risc crescut pentru aceasta. Efectul său a fost neutru, în comparație cu placebo, asupra obiectivului

cardiovascular compozit, reprezentat de infarctul miocardic acut nonfatal, accidentul vascular cerebral nonfatal și decesul de cauză cardiovasculară. Pacienții care au primit dapagliflozin au avut, însă, o scădere semnificativă (cu 17%) a unui alt obiectiv compozit, alcătuit din decesele de cauză cardiovasculară și spitalizările pentru insuficiență cardiacă, efect datorat, în principal, diminuării cu 27% a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă. În plus, dapagliflozinul a redus cu 24% probabilitatea apariției unui eveniment renal.

O analiză de subgrup, efectuată doar pe pacienții cu istoric de infarct miocardic, a arătat o reducere semnificativă a obiectivului cardiovascular compozit (cu 16%), în condițiile în care dapagliflozinul se administrează în primele 24 de luni după infarctul miocardic acut.

Beneficii oarecum similare le-a arătat canagliflozinul în studiul CANVAS, ce a inclus pacienți cu boală cardiovasculară aterosclerotică sau risc crescut pentru aceasta: reducere semnificativă a evenimentelor cardiovasculare (cu 14%), a internărilor pentru insuficiență cardiacă (cu 33%), a progresiei albuminuriei (cu 27%) și a evenimentelor renale privite în ansamblu (cu 40%). Deși mortalitatea generală și cea cardiovasculară au fost mai mici, diferențele nu au atins pragul semnificației statistice.

Beneficiile cardiovasculare și renale ale canagliflozinului au fost confirmate și la pacienții cu DZ tip 2 și BCR, în studiul CREDENCE.

Ertugliflozinul a demonstrat neutralitate asupra evenimentelor cardiovasculare majore, asupra unui endpoint compozit alcătuit din decesele cardiovasculare și spitalizările pentru insuficiență cardiacă, precum și asupra unui endpoint compozit renal, la pacienți cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică.

Ca reacții adverse ale clasei menționăm:

- infecții genitale micotice (vaginită la femei, balanită la bărbați); -infecții urinare;
- cetoacidoză diabetică cu valori glicemice nu foarte mari (ce a fost descrisă la pacienții cu funcție insulinosecretorie sever afectată); inhibitorii SGLT2 cresc riscul de cetoacidoză diabetică și în contextul decompensării diabetului la pacienții cu forme severe de COVID-19;
- depleție volemică, hipotensiune arterială, amețeli și leziune acută de rinichi (mai ales la vârstnici sau în asocieri cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor de angiotensină II);
- scădere inițială a filtrării glomerulare (cu preservarea, însă, în timp, a funcției renale);
- gangrenă Fournier a organelor genitale;
- amputații distale ale membrelor inferioare și fracturi (pentru canagliflozin).

Doza zilnică recomandată pentru inhibitorii SGLT2 este: empagliflozin 10 mg, cu posibilitatea creșterii, la nevoie, la 25 mg; dapagliflozin 10 mg; canagliflozin 100 mg, doză care poate fi crescută la nevoie la 300 mg.

Tratamentul cu empagliflozin și dapagliflozin poate fi inițiat dacă RFG ≥ 60 ml/min și trebuie întrerupt dacă RFG < 45 ml/min. Pentru valori ale filtratului glomerular cuprins între parametrii mai sus menționați, doza de empagliflozin trebuie redusă la 10 mg/zi.

În cazul canagliflozinului, terapia poate fi inițiată, cu 100 mg/zi, doar dacă RFG ≥ 30 ml/min. În cazul în care RFG ≥ 60 ml/min, doza poate fi crescută, la nevoie, la 300 mg/zi. Tratamentul cu canagliflozin poate fi continuat cu 100 mg/zi chiar și dacă RFG scade, până la eventuala inițiere a terapiei de substituție renală, cu condiția ca raportul albumină/creatinină urinară să fie > 300 mg/g

Inhibitorii SGLT2 pot fi administrați în monoterapie sau în asocieri cu alte antidiabetice, inclusiv cu insulina. Date fiind beneficiile certe, inhibitorii SGLT2 se recomandă cazurilor cu DZ tip 2 încă din a doua treaptă de tratament, în asocieri la metformin, dacă ținta pentru HbA_{1c} nu a fost atinsă. Dacă pacientul prezintă boală cardiovasculară aterosclerotică sau markeri ai unui risc crescut al acesteia (vârstă ≥ 55 ani și stenoze $> 50\%$ ale arterelor carotide sau

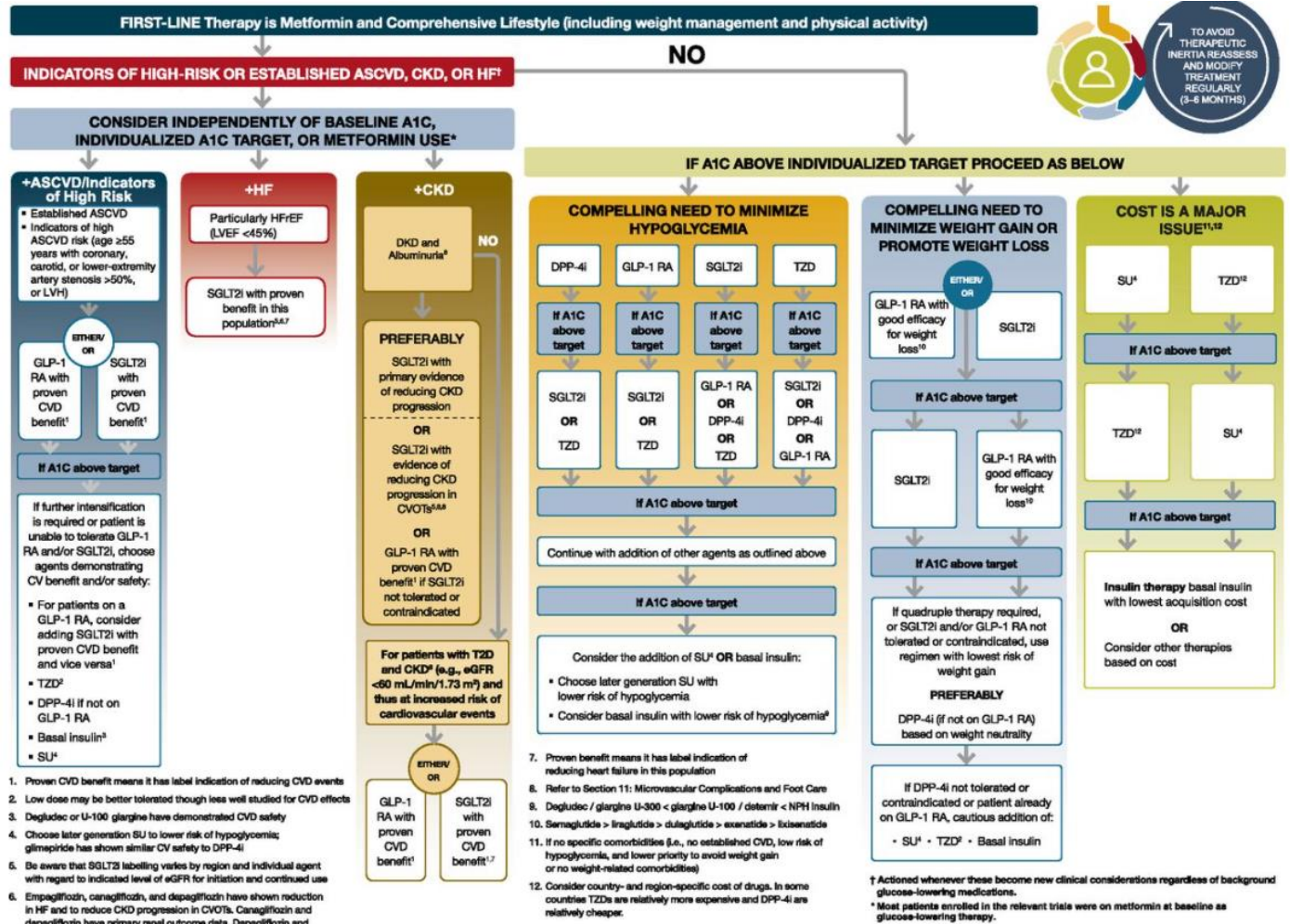


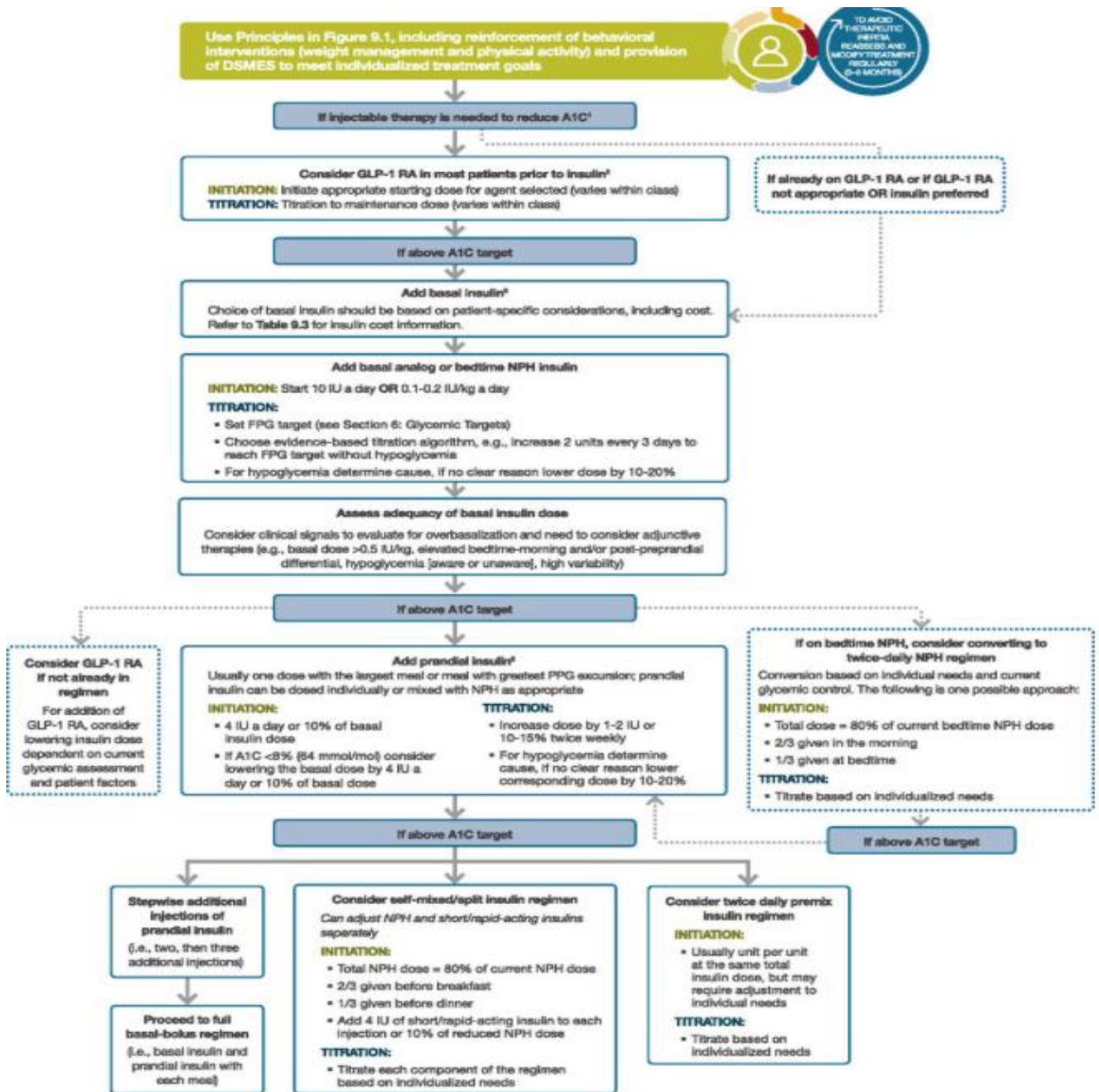
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

ale arterelor membrelor inferioare; hipertrofie ventriculară stângă), insuficiență cardiacă sau boală cronică de rinichi (BCR), preparatele pot fi administrate independent de valoarea HbA1c și de prezența sau nu a metforminului în schema terapeutică. Ei au o indicație majoră și în cazul pacienților cu surplus ponderal sau riscuri mari legate de hipoglicemie. Indicația nu este limitată, însă, la aceste categorii.,,

Recomandările ghidului american de management a diabetului zaharat tip 2, ediția 2021 sunt prezentate în cele ce urmează:







1. Consider insulin as the first injectable if evidence of ongoing catabolism, symptoms of hyperglycemia are present, when A1C levels (>10% [86 mmol/mol]) or blood glucose levels (≥300 mg/dL [16.7 mmol/L]) are very high, or a diagnosis of type 1 diabetes is a possibility.
2. When selecting GLP-1 RA, consider patient preference, A1C lowering, weight-lowering effect, or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit. Oral or injectable GLP-1 RA are appropriate.
3. For patients on GLP-1 RA and basal insulin combination, consider use of a fixed-ratio combination product (DagLins or iGlarLix).
4. Consider switching from evening NPH to a basal analog if the patient develops hypoglycemia and/or frequently forgets to administer NPH in the evening and would be better managed with an AM dose of a long-acting basal insulin.
5. If adding prandial insulin to NPH, consider initiation of a self-mixed or premixed insulin regimen to decrease the number of injections required.

7. COSTUL TERAPIILOR

Conform indicațiilor aprobate de către Comisia Europeană pentru medicamentul Steglujan și în acord cu cererea de evaluare depusă de către solicitant, în vederea includerii în Listă a medicamentului cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum, sunt 7 populații de pacienți pentru care această terapie este recomandată. Acestea sunt reprezentate de pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, care se află în tratament cu următoarele medicamente și care necesită completarea schemei de tratament pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

1. pacienți care se află în tratament cu ertugliflozină și sitagliptină, sub formă de comprimate separate;
2. pacienți care se află în tratament cu metformin și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv ertugliflozină
3. pacienți care se află în tratament cu metformin și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv sitagliptină
4. pacienți care se află în tratament cu sulfoniluree și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv ertugliflozină
5. pacienți care se află în tratament cu sulfoniluree și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv sitagliptină
6. pacienți care se află în tratament cu metformin, sulfoniluree și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv ertugliflozină
7. pacienți care se află în tratament cu metformin, sulfoniluree și una dintre componentele medicamentului Steglujan, respectiv sitagliptină.

Referitor la medicamentele propuse a fi comparatori pentru Steglujan, solicitantul a ales următoarele terapii:

1. DCI: Combinații (Saxagliptinum + Dapagliflozinum), DC: Qtern
2. DCI: Sitagliptinum + DCI: Dapagliflozinum (DC: Januvia + DC: Forxiga)
3. DCI: Sitagliptinum + DCI: Empagliflozinum (DC: Januvia + DC: Jardiance)

În acest context, amintim că în conformitate cu H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, medicamentele cu DCI Combinații (Saxagliptinum + Dapagliflozinum), Sitagliptinum, Dapagliflozinum și Empagliflozinum sunt rambursate, fiind incluse în P5: Programul național de diabet zaharat din cadrul Secțiunii C2 cu „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C cu „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Menționăm că toate aceste DCI sunt însoțite de simbolul **, simbol alocat terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocoalele terapeutice aprobate la data redactării acestui raport pentru cele 4 DCI (conform O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021) sunt prezentate în cele ce urmează:

A. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29, cod (A10BD21): DCI COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + DAPAGLIFLOZINUM) - concentrația 5 mg/10 mg

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Combinăția saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformin și/sau sulfoniluree (SU) și unul din monocomponentele combinației (gliptin sau dapagliflozin) nu asigură un control adecvat al glicemiei,
- atunci când sunt deja tratați cu combinația liberă de dapagliflozin și saxagliptin.

II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi. Atunci când este utilizat în asociere cu un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează:

- a. de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici;
- b. clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune;
- c. prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

IV. Contraindicații

Combinăția saxagliptin și dapagliflozin într-un singur comprimat este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți sau antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP4) sau inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2)

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Combinăția saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită acută:

Utilizarea inhibitorilor DPP4 a fost asociată cu un risc de dezvoltare a pancreatitei acute.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele caracteristice pancreatitei acute;

Monitorizarea funcției renale

Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală. Se recomandă monitorizarea funcției renale, după cum urmează:

- Înainte de inițierea acestui medicament și apoi cel puțin o dată pe an
- Înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și ulterior periodic.
- În cazul pacienților cu funcție renală redusă aproape de insuficiență renală moderată, cel puțin de 2 - 4 ori pe an. Tratamentul cu această combinație - saxagliptin și dapagliflozin nu trebuie inițiat la pacienți cu o rată a filtrării

glomerulare (RFG), RFG < 60 ml/minut și trebuie întrerupt la pacienții cu valori ale RFG aflate persistent < 45 ml/minut.

- Utilizarea la pacienți cu risc de depleție volemică, hipotensiune arterială și/sau dezechilibre electrolitice

Din cauza mecanismului de acțiune al dapagliflozin, combinația - saxagliptin și dapagliflozin, crește diureza, efect asociat cu o reducere modestă a tensiunii arteriale. Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la pacienți cu risc de depleție volemică (de exemplu, în tratament cu diuretice de ansă) sau care prezintă depleție volemică, de exemplu, din cauza unei afecțiuni acute (cum sunt afecțiuni acute gastrointestinale cu greață, vărsături sau diaree).

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Combinația - saxagliptin și dapagliflozin poate fi utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului și în timpul tratamentului. Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

Cetoacidoza diabetică

Cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri amenințătoare de viață, au fost raportate în studiile clinice și după punerea pe piață la pacienții aflați în timpul tratamentului cu inhibitori SGLT2, inclusiv dapagliflozin. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome, indiferent de concentrația glucozei în sânge.

VI. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația saxagliptin și dapagliflozin va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

B. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 37, cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicații:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante: metformin, sulfoniluree inclusiv insulina, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

- a. Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- c. Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.



2. Tripla terapie :

- a. Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului :

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic : toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

- Insuficiența renală : Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu molecula de dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu alte medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată și la pacienții cu insuficiență renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min și 60 ml/min. Pentru pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență cardiacă, Dapagliflozinum poate fi utilizat în cazul în care există insuficiență renală, până la o rată de filtrare glomerulară (RFG) de 30 ml/min și se recomandă în acest sens monitorizarea de 2 - 4 ori/an a funcției renale. Experiența cu dapagliflozinum în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/minut) este limitată.

- Insuficiența hepatică : Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

- Se recomandă și evaluarea precum și examenul amănunțit al membrilor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.



VII. *Întreruperea tratamentului : decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.*

VIII. *Prescriptori : Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

C. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16, cod (A022E): DCI SITAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- *sub formă de monoterapie la pacienți controlați inadecvat doar prin dietă și exercițiu fizic și pentru care metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;*
- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat;*
- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;*
- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat;*
- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agonști PPAR γ când dieta și exercițiul fizic plus agonștii PPAR γ în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat;*
- *la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat;*

II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptină este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR γ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree sau insulină, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptină, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

III. Monitorizarea și evaluarea eficienței terapiei se realizează după cum urmează :

- a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza parametrilor clinici și paraclinici ;*
- b) clinic : toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune ;*
- c) prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA $_{1c}$ la inițierea tratamentului și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.*

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral. În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.

3. Pacienții cu insuficiență renală : Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei [ClCr] > 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată ([ClCr] > 30 până la < 50 ml/min) doza de sitagliptină este de 50 mg/zi. La pacienții cu insuficiență renală severă ([ClCr] < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiul terminal necesitând hemodializă sau dializă peritoneală doza de sitagliptina este de 25 mg/zi, tratamentul poate fi administrat indiferent de momentul dializei.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică : Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Pancreatita acută: utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Remisiunea pancreatitei a fost observată după întreruperea administrării de sitagliptin (cu sau fără tratament de susținere). Dacă se suspectează pancreatita, sitagliptinul și alte medicamente potențial suspecte, trebuie întrerupte; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu sitagliptin nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

6. Copii și adolescenți: Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandați la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

7. Sarcina și alăptarea: Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;
- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către un specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

D. Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36, cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicație:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente hipoglicemiante: metformin, insulina pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapie anterioară

III. Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în terapie asociată cu metformin. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg.

IV. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Precauții

Generale

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Cetoacidoză diabetică. Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin.

Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispune la cetoacidoză. Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau

pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.

Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

1. Insuficiență renală)*

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu $eRFG \geq 60$ ml/min/1,73 m² sau $ClCr \geq 60$ ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu $RFG < 60$ ml/min/1,73 m² sau $ClCr < 60$ ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile $eRFG$ scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m² sau $ClCr$ sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale $eRFG$ aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m² sau cu valori ale $ClCr$ aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia.

**) Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.*

2. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

3. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

4. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.,,

Având în vedere precizările din protocoalele terapeutice amintite, precum și terapiile propuse drept comparator de către solicitant, subliniem următoarele aspecte:

- medicamentul cu DCI Dapagliflozinum nu este rambursat pentru a fi administrat în asociere cu Sitagliptinum;
- medicamentul cu DCI Sitagliptinum nu este rambursat pentru a fi administrat în asociere cu Dapagliflozinum;
- medicamentul cu DCI Sitagliptinum nu este rambursat pentru a fi administrat în asociere cu Empagliflozinum;
- medicamentul cu DCI Empagliflozinum nu este rambursat pentru a fi administrat în asociere cu Sitagliptinum.

Prin urmare, costul comparativ al terapiei cu medicamentul Steglujan versus o terapie asociată ale cărei componente nu sunt toate incluse în Listă, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, nu poate fi efectuat.

Terapia cu Steglujan va fi comparată dpdv al costului cu terapia cu medicamentul Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate, aferent DCI Combinații (Saxagliptinum + Dapagliflozinum) pentru următoarea categorie de pacienți:

Pacienți adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, care se află în tratament cu metformin și sitagliptină și care necesită completarea schemei de tratament pentru îmbunătățirea controlului glicemic

❖ Terapii recomandate pentru situația prezentată:

- 1.1. Ertugliflozinum + Sitagliptinum + Metforminum
- 1.2. Combinații (Saxagliptinum + Dapagliflozinum) + Metforminum

Amintim că medicamentele cu DCI Sitagliptinum și DCI Saxagliptinum aparțin aceleiași clase farmaco-terapeutice, respectiv inhibitori ai dipeptidil peptidazei (DPP-4).

1.1. Ertugliflozinum + Sitagliptinum (Steglujan) + Metforminum

Conform RCP Steglujan „Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de ertugliflozin 5mg/sitagliptin 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută la ertugliflozin 15 mg/sitagliptin 100 mg o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar.,,



Prin urmare, pentru luând în considerare creșterea dozei inițiale după 3 luni de tratament cu Steglujan 5 mg/100 mg comprimate filmate, costul anual al terapiei cu Steglujan este:

- **3.689,785 lei** (10,109 lei/cp x 365 zile) dacă vor fi luate în considerare ambalajele de tip cutie cu blist. x 90 comprimate filmate aferente medicamentului Steglujan 5mg/100mg comprimate filmate și respectiv Steglujan 15mg/100mg comprimate filmate;
- **4.190,2 lei** (11,48 lei/cp x 365 zile) dacă vor fi luate în considerare ambalajele de de tip cutie cu blist. x 28 comprimate filmate aferente medicamentului Steglujan 5mg/100mg comprimate filmate și respectiv Steglujan 15mg/100mg comprimate filmate.

Metforminum de concentrație 1000 mg care are cel mai mic preț listat în CaNaMed (O.M.S. nr. 1165/2020, cu ultimele actualizări din data de 01.12.2021) are DC Metformin Aurobindo 1000 mg compr. film. este condiționat în cutie cu blist. PVC-PVDC/ Al x 30 compr. film. și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5,13 lei. Prețul/unitate terapeutică este de 0.171 lei.

Considerând doza de 1000 mg/zi ca fiind doza maxim tolerată, costul terapiei anuale cu Metformin Aurobindo 1000 mg compr. film. pentru 1 pacient este de 62,41 lei (0.171 lei x 365 zile).

În acest context, schema terapeutică formată din **Steglujan și Metformin Aurobindo administrată pe o perioadă de 1 an de zile are un preț maxim de 4.252,615 lei** (4.190,2 + 62,415) și respectiv **un preț minim de 3.752,2 lei** (3.689,785+ 62,41).

1.2. Combinații (Saxagliptinum + Dapagliflozinum) + Metforminum

Conform RCP Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate „Doza recomandată este un comprimat cu 5 mg saxagliptin/10 mg dapagliflozin o dată pe zi.,,

Conform OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 01.12.2021, medicamentul Qtern 5mg/10 mg comprimate filmate este condiționat în cutie cu blistere PA/ Alu/ PVC-Alu x 30 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 378,79 lei. Prețul/cp este de 12,62 lei.

Costul anual al terapiei cu Qtern 5 mg/10 mg comprimate filmate este de 4.606,3 lei.

În acest context, schema terapeutică formată din **Qtern și Metformin Aurobindo administrată pe o perioadă de 1 an de zile are un preț de 4,668.715 lei**(4.606,3 + 62,415).

Observatii:

Comparând costurile celor 2 scheme de tratament, în condițiile în care se ia în considerare prețul maxim al schemei cu Steglujan, se constată că schema de tratament care include Steglujan produce un impact bugetar negativ, de - 8.91%.

Impactul bugetar va rămâne negativ și prin raportarea terapiei de asociere Steglujan și sulfoniuree la terapia de asociere Qtern și sulfoniluree, respectiv prin raportarea asocierii Steglujan + metformin + sulfoniuree la Qtern + metformin + sulfoniuree.

8. PUNCTAJE

8.1. PUNCTAJ pentru asocierea Steglujan + Metformin

Criterii de evaluare	
1. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
DCI nouă compensată în 10 state membre ale UE	20 puncte
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	
Studiul cu EudraCT 2013-003697-26, care a demonstrat că ertugliflozin asociat la metformin și sitagliptină a fost bine tolerat și a furnizat un control glicemic durabil	45 puncte
3. Costurile terapiei	
Impactul bugetar aferent terapiei cu Steglujan + Metformin raportat la Qtern + Metformin este negativ	30 puncte
TOTAL	95 puncte

8.2. PUNCTAJ pentru asocierile Steglujan + Sulfoniuree și Steglujan + Metformin + Sulfoniuree

Criterii de evaluare	
1. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
DCI nouă compensată în 10 state membre ale UE	20 puncte
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	
Studiul clinic depus nu a evaluat asocierile Steglujan + Sulfoniuree sau Steglujan + Metformin + Sulfoniuree	0 puncte
3. Costurile terapiei	
Impactul bugetar aferent terapiei cu Steglujan + sulfoniuree + Metformin raportat la Qtern + sulfoniuree + Metformin este negativ	30 puncte
Impactul bugetar aferent terapiei cu Steglujan + sulfoniuree raportat la Qtern + sulfoniuree este negativ	
TOTAL	50 puncte

8.3. PUNCTAJ pentru indicația: „Steglujan este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate,,

Criterii de evaluare	
1. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
DCI nouă compensată în 10 state membre ale UE	20 puncte
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	



Studiul clinic depus nu a evaluat combinația ertugliflozină și sitagliptină versus dubla terapie dintre ertugliflozină și sitagliptină	0 puncte
3. Costurile terapiei	
Nu poate fi estimat impactul bugetar aferent terapiei cu Steglujan	0 puncte
TOTAL	20 puncte

9. CONCLUZII

9.1. Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum indicat la „**adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat, întrunește condițiile includerii necondiționate** 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.

9.2. Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum indicat la alte categorii de pacienți, cu excepția celei precizate la punctul 9.1., care incluse în indicația „**Steglujan este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:**

- **atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.**
- **la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate,, nu întrunește condițiile includerii 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.

10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ertugliflozinum + Sitagliptinum și indicația: „**la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat,,.**

Raport finalizat la data de: 20.12.2021

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