



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: DAPAGLIFLOZINUM**

**INDICAȚIE:** *pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeecție redusă*

**Data depunerii dosarului**

**16.03.2021**

**Număr dosar**

**5580**

**Raport postcontestație**

**PUNCTAJ: 85**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Dapagliflozinum  
1.2. DC: Forxiga 10 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: A10BK01  
1.4. Data eliberării APP: 12 noiembrie 2012  
1.5. Deținătorul APP: AstraZeneca AB, Suedia  
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrația</b>	10 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu blister din Alu/Alu perforat 30 x1 comprimat filmat (unitate dozată)

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu 30 cpr.film.</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	195,36
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	6,512

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Forxiga:

**Indicația terapeutică care face obiectul acestei evaluări:** Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.

### **Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi. Forxiga se poate administra pe cale orală, o dată pe zi, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Comprimatele vor fi înghițite întregi.

### Alte indicații terapeutice din RCP-ul autorizat centralizat de EMA

#### *Diabet zaharat de tip 2 – indicație rambursată*

Forxiga este indicat la pacienții adulți și la copii cu vârsta de 10 ani și peste, pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice:

- în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței.
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

#### *Boală cronică de rinichi*

Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi.



### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

*Nu este necesară ajustarea dozei pe baza funcției renale. Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu dapagliflozin la pacienții cu RFG < 25 ml/minut.*

#### *Insuficiență hepatică*

*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.*

#### *Vârstnici (≥ 65 ani)*

*Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea dapagliflozin la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

### Insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă – ghidul ESC 2021

Insuficiența cardiacă nu este un diagnostic patologic unic, ci un sindrom clinic constând din simptome cardinale (de exemplu, dispnee, inflamații la nivelul gleznelor, oboseală) care pot fi însoțite de semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, distrucții pulmonare și periferice, edem). Se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii, care are ca rezultat presiune intracardiacă crescută și/sau debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului.

Identificarea etiologiei disfuncției cardiace subiacente este obligatorie în diagnosticul IC (insuficienței cardiace), așa cum patologia specifică poate determina tratamentul ulterior. Cel mai frecvent, IC se datorează disfuncției miocardice: fie sistolică, diastolică sau ambele. În orice caz, patologia valvelor, pericardului și endocardului, precum și anomalii ale ritmului și conducerii inimii pot cauza sau contribui, de asemenea, la IC.

În mod tradițional, IC a fost împărțită în fenotipuri distincte pe baza măsurării fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF). Motivul rațional are legătură cu tratamentul original din studiile clinice de IC care au demonstrat rezultate îmbunătățite substanțial la pacienți cu FEVS ≤ 40%. Cu toate acestea, IC se întinde pe întregul interval de FEVS (o variabilă normal distribuită), iar măsurarea prin ecocardiografie este supusă unei variații substanțiale.

Luând în considerare semnele și simptomele manifeste, insuficiența cardiacă a fost clasificată astfel:

- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HfrEF), cu LVEF ≤ 40% (LVEF – fracția de ejeție a ventriculului stâng), adică acea insuficiență cardiacă cu o reducere semnificativă a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (HFmrEF), cu LVEF = 41÷49%, pacienții prezentând o reducere moderată a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF), cu LVEF ≥ 50 %, cu dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau valori ale peptidelor natriuretice (NP) crescute.

Clasificarea funcțională a IC, realizată de New York Heart Association (NYHA), pe baza severității simptomelor și activității fizice este prezentată în tabelul nr.1.

**Tabel nr.1. Clasificarea funcțională a IC, conform NYHA**

<b>Clasa I</b>	Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce greutate în respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa II</b>	Ușoară limitare a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă activitatea fizică obișnuită are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa III</b>	Limitare marcată a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă o activitate ce necesită un efort mai mic decât cel obișnuit are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa IV</b>	Incapacitate de desfășurare a activităților fizice fără disconfort. Simptomele în repaus pot fi prezente. Dacă se întreprinde orice activitate fizică, disconfortul crește.

#### **Principii generale de farmacoterapie pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă**

Modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și a sistemului nervos simpatic cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), sau cu un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI), beta-blocante și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea, reduce riscul spitalizării în cazul pacienților cu IC și reduce simptomele la pacienții cu ICrEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă).

Aceste medicamente reprezintă farmacoterapia de bază pentru pacienții cu HF<sub>r</sub>EF (ICrEF). ***Triada formată dintr-un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA este recomandată ca terapie de bază pentru acești pacienți, cu excepția cazului în care medicamentele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.***

Dozele de tratament cu aceste medicamente ar trebui să fie ajustate la dozele utilizate în studiile clinice (sau la dozele maxime tolerate, dacă acest lucru nu este posibil). Ghidul de tratament al IC continuă să recomande, utilizarea ARNI ca înlocuitor pentru ACE-I în cazul pacienților care rămân simptomatici la utilizarea terapiei cu ACE-I, beta-blocante și MRA; cu toate acestea, un ARNI poate fi considerat ca o terapie de primă linie în loc de un ACE-I.

Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt utilizați, în continuare în terapie, în cazul pacienților cu intoleranță la ACE-I sau ARNI. Inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) dapagliflozin și empagliflozin, adăugați la terapia cu ACE-I/ARNI/beta-blocant/MRA au redus riscul de deces cardiovascular și agravarea IC la bolnavii cu ICrEF.

Clasele de recomandări și nivelele de evidență corespunzătoare, conform ghidurilor ESC (Societății Europene de Cardiologie) sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

Tabel nr.2. Clasele de recomandări

Clasa de recomandare	Definiție	Recomandare
Clasa I	Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient.	Este recomandată sau indicată.
Clasa II	Dovezi contradictorii și/sau divergențe de opinii cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii date.	
Clasa IIa	Ponderea dovezilor/opinii este în favoarea utilității/eficacității.	Ar trebui luată în considerare.
Clasa IIb	Există mai puține probe/opinii care stabilesc utilitatea/eficacitatea.	Ar putea fi luată în considerare.
Clasa III	Dovada sau acordul general că tratamentul sau procedura dată nu sunt utile/eficiente, iar în unele cazuri pot fi dăunătoare.	Nu este recomandată.

Tabel nr.3. Nivele de evidență

Nivel de evidență A	Date obținute din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii mari nerandomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinie al experților și/sau mici studii, studii retrospective, registre.

***Medicamente recomandate tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă***

Tabel nr.4. Tratamente farmacologice indicate la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II–IV) cu fracție de ejeție redusă (LVEF ≤ 40%)

Recomandări	Clasă <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
Un ACE-I este recomandat pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces în IC	I	A
Un beta-blocant este recomandat pentru pacienții cu ICrEF stabilă pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Un MRA este recomandat pentru pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Dapagliflozin sau empagliflozin sunt recomandate pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor al ACE-I la pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	B

<sup>a</sup> Clasă de recomandare; <sup>b</sup> Nivel de evidență



### **Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i)**

Studiul DAPA-HF a investigat efectele pe termen lung ale dapagliflozinului (inhibitor SGLT2) în asociere cu terapia standard optimizată (OMT) comparativ cu placebo plus terapia standard optimizată, privind morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu ICrEF în ambulator. Pacienții care au participat la studiu aparțineau NYHA clasa II-IV și au avut o FEVS  $\leq 40\%$  în ciuda OMT. O altă condiție a fost ca pacienții să aibă un NT-proBNP plasmatic crescut (valoarea precursorului peptidelor natriuretice de tip B) și un eGFR  $\leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rata filtrării glomerulare).

Terapia cu dapagliflozin a dus la o reducere cu 26% în ceea ce privește obiectivul primar: un compozit ce reflectă agravarea IC (spitalizare sau administrare terapie urgentă i.v. pentru IC) sau deces CV. Amandouă componentele obiectivului compozit au fost reduse semnificativ. În plus, dapagliflozin a redus mortalitatea din toate cauzele, a atenuat simptomele de IC, a îmbunătățit funcția fizică și calitatea vieții (QOL) la pacienții cu ICrEF simptomatică.

Beneficiile au fost observate devreme după inițierea tratamentului cu dapagliflozin, iar reducerea riscului absolut a fost semnificativă. Beneficiile de supraviețuire au fost atinse în aceeași măsură la pacienții cu ICrEF cu și fără diabet și pe întregul spectru al valorilor HbA1c.

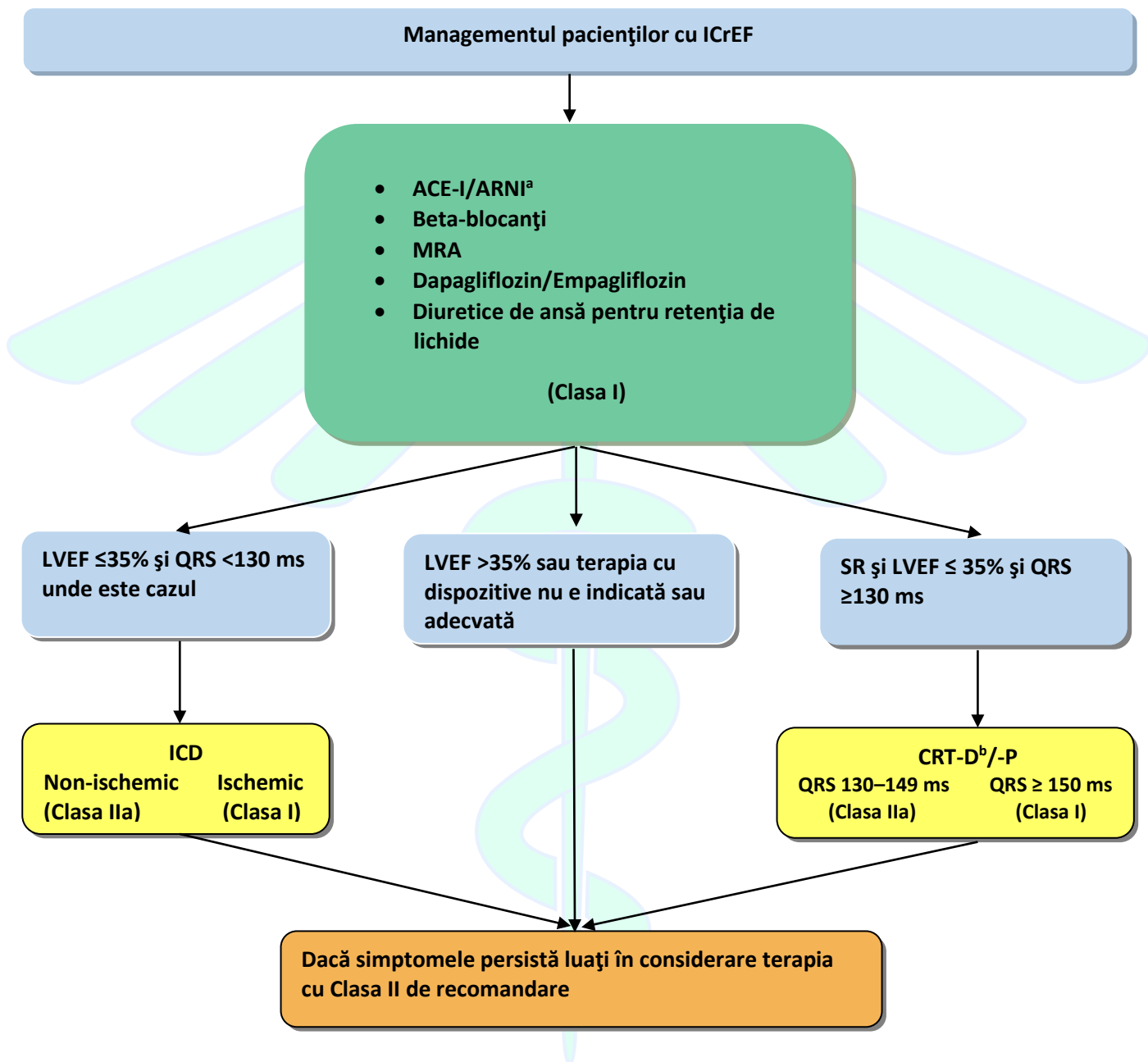
Ulterior, conform studiului EMPEROR-Reduced s-a constatat că empagliflozin a redus obiectivul principal combinat de deces CV sau spitalizare IC cu 25% la pacienții cu simptome din clasa II-IV NYHA și cu FEVS  $\leq 40\%$ , în ciuda OMT. Acest studiu a inclus pacienți cu eGFR  $> 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> înregistrându-se, de asemenea, un declin al scăderii eGFR la persoanele cărora li s-a administrat empagliflozin. Studiul a fost asociat și cu o îmbunătățire a QOL. Deși nu a existat o reducere semnificativă a mortalității CV în studiul EMPEROR-Reduced, o meta-analiză recentă a studiilor DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a dovedit că nu există nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară.

Prin urmare, se recomandă dapagliflozin sau empagliflozin, ca tratament asociat terapiei standard optimizate (OMT) cu un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA (dacă este tolerat), pentru pacienții cu ICrEF, indiferent de statusul diabetic. Proprietățile diuretice/natriuretice ale inhibitorilor SGLT2 pot oferi beneficii suplimentare în reducerea congestiei și pot permite o reducere a cerinței tratamentului cu diuretice de ansă.

Inhibitorul combinat ai SGLT-1 și 2, sotagliflozin, a fost studiat, de asemenea, la pacienții cu diabet care au fost internați cu IC. Medicamentul a redus decesul CV și spitalizarea pentru IC.

Terapia cu inhibitori ai SGLT2 poate crește riscul de recidivă a infecțiilor fungice genitale. O mică reducere a eGFR după inițiere este de așteptat și este reversibilă și nu trebuie să conducă la întreruperea prematură a tratamentului medicamentos.

Schema de management a pacienților cu ICrEF este prezentată în figura 1.



**Figura 1. Algoritmul terapeutic al Indicațiilor Terapeutice Clasa I pentru pacienții cu ICrEF**

ACI-E=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI=inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei; CRT-D=terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P=stimulator cardiac pentru terapie de resincronizare; ICD=cardioverter defibrilator implantabil; ICrEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; MRA=antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; QRS=undele Q,R și S ale electrocardiogramei; SR=ritm sinus; <sup>a</sup>Ca înlocuitor pentru ACE-I; <sup>b</sup>Când e necesar.



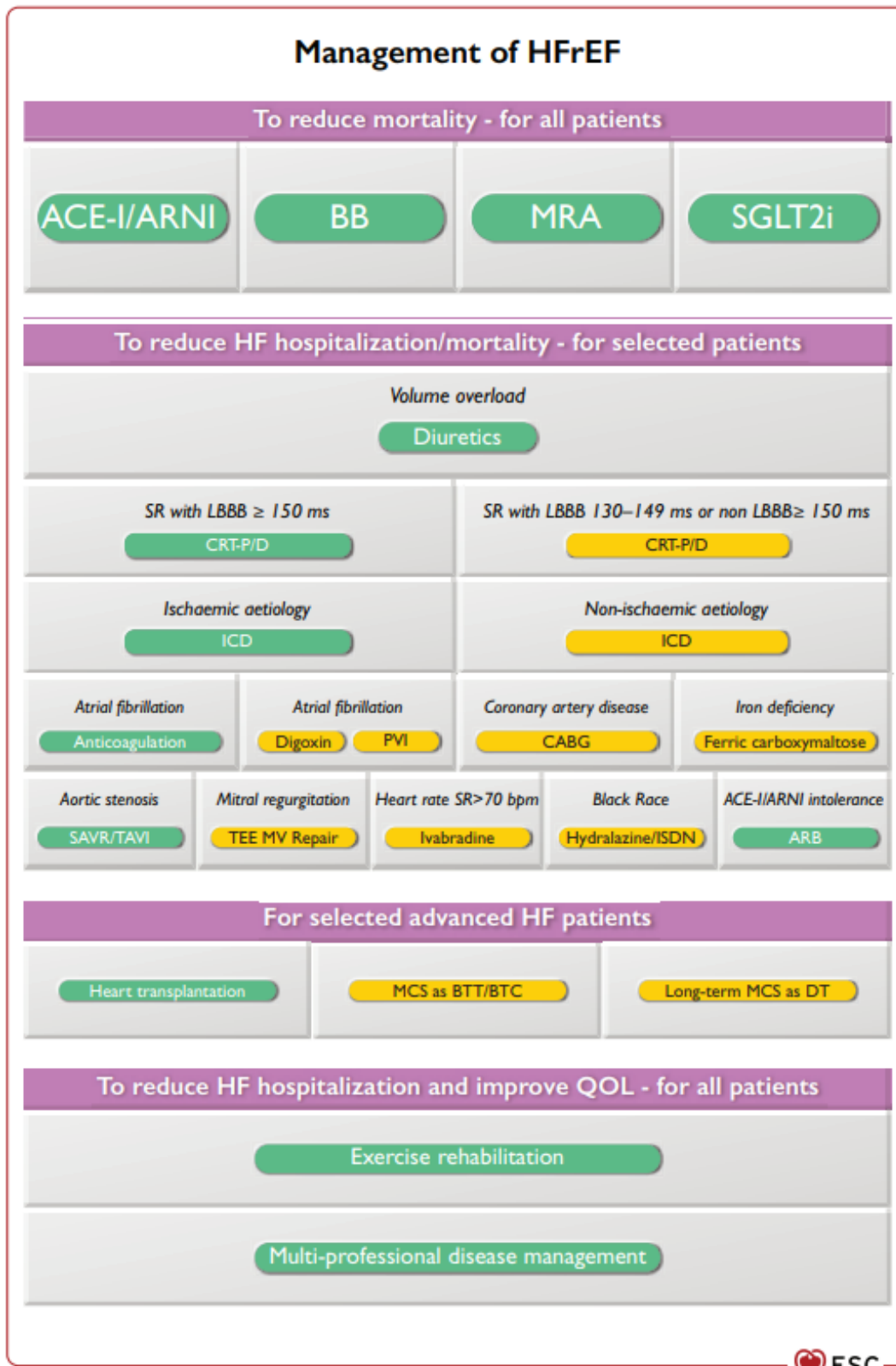


Figura 2. Prezentare generală fenotipică strategică a managementului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă.



Conform Ghidurilor ESC 2021 de diagnostic și tratament a insuficienței cardiace acute și cronice și pe baza celor prezentate anterior, putem afirma faptul **că inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) reprezintă o clasă distinctă de tratament, indicată în cadrul primei clase de recomandare a tratamentului insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă ( $FEVG \leq 40\%$ ), ca terapie în combinație cu un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și/sau un MRA, la pacienții adulți care rămân în continuare simptomatici (clasele NYHA II-IV), în ciuda tratamentului standard optimizat.**

### **Optimizarea utilizării inhibitorului co-transportorului sodiu-glucoză 2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă - Jurnalul American de Cardiologie Preventivă**

Amploarea și consistența beneficiului insuficienței cardiace observate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au condus la investigații ale terapiei SGLT2i la pacienții cu HFrEF, indiferent de prezența sau absența diabetului.

Primul studiu de insuficiență cardiacă, DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), a fost un studiu de fază III controlat cu placebo, efectuat pe 4744 de pacienți clasa NYHA II, III, sau IV HFrEF și peptida natriuretică de tip pro-B crescută (NT-proBNP), care au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg pe zi sau placebo adăugat la GDMT (terapia standard optimizată).

Al doilea studiu privind insuficiența cardiacă, EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), a studiat o populație similară de 3370 de pacienți care au fost randomizați să primească empagliflozin 10 mg pe zi sau placebo.

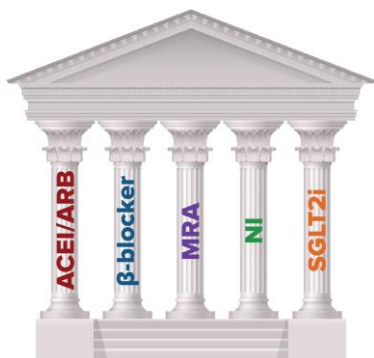
Deși au existat diferențe modeste între caracteristicile pacienților în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced: fracția de ejeție a ventriculului stâng (27% față de 31%), NT-proBNP (1428 pg/mL față de 1887 pg/mL) și utilizarea ARNI (11% față de 20%), ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă și măsuri îmbunătățite ale calității vieții, cu un profil de siguranță acceptabil. În plus, studiul DAPA-HF a demonstrat reduceri ale deceselor cardiovasculare, iar studiul EMPEROR-Reduced a arătat rezultate renale îmbunătățite.

**O meta-analiză a datelor din studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced** a demonstrat rezultate favorabile în mod constant și siguranță într-un spectru larg de severitate al HFrEF. Rezultatele cumulate din aceste două studii au demonstrat reduceri semnificative ale decesului cardiovascular sau ale primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă: 26% reducere a riscului relativ (RRR) (HR 0,74; 95% CI 0,68–0,82;  $p < 0,0001$ ), moarte cardiovasculară: 14% RRR, (HR 0,86; 95% CI 0,76–0,98;  $p = 0,027$ ), prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă: 31% RRR, (HR 0,69; 95% CI 0,62–0,78), mortalitate de toate cauzele: 13% RRR, (HR 0,87; 95% CI 0,77–0,98;  $p = 0,018$ ) și un rezultat renal compozit (dializă cronică, transplant renal sau o reducere susținută  $\geq 50\%$  a eGFR): 38% RRR, (HR 0,62, 95% CI 0,43–0,90).

În plus, utilizarea SGLT2i a produs creșteri semnificative ale calității vieții. **Este important de reținut că aceste beneficii cardio-renale au apărut în ciuda ratelor ridicate de utilizare a GDMT standard (~92% pacienți tratați cu IECA/ARB/ARNI, ~95% cu un  $\beta$ -blocant și ~71% cu un MRA) și au fost menținute indiferent de istoricul terapiei standard optimizate a HFrEF (inclusiv utilizarea ARNI) sau dozele țintă ale GDMT atinse ( $\geq 50\%$  sau  $< 50\%$ ).** În cele din urmă, reduceri ale valorilor rezultatelor clinice au fost vizibile în câteva săptămâni de la inițierea SGLT2i, ceea ce este foarte relevant pentru îngrijirea clinică, deoarece pacienții cu HFrEF au un risc ridicat de reinternare de 30 de zile și de supraviețuire scurtă odată diagnosticați. Rezultatele combinate din studiile pivot referitoare la rezultatele cardiovasculare demonstrează o scădere progresivă a mortalității de toate cauzele cu adăugarea fiecărei farmacoterapii succesive bazate pe dovezi. *Mortalitatea estimată la 2 ani este redusă de la o valoare inițială de 35% la 10% cu GDMT de 4 clase constând din ANRI,  $\beta$ -blocant, MRA și SGLT2i.*

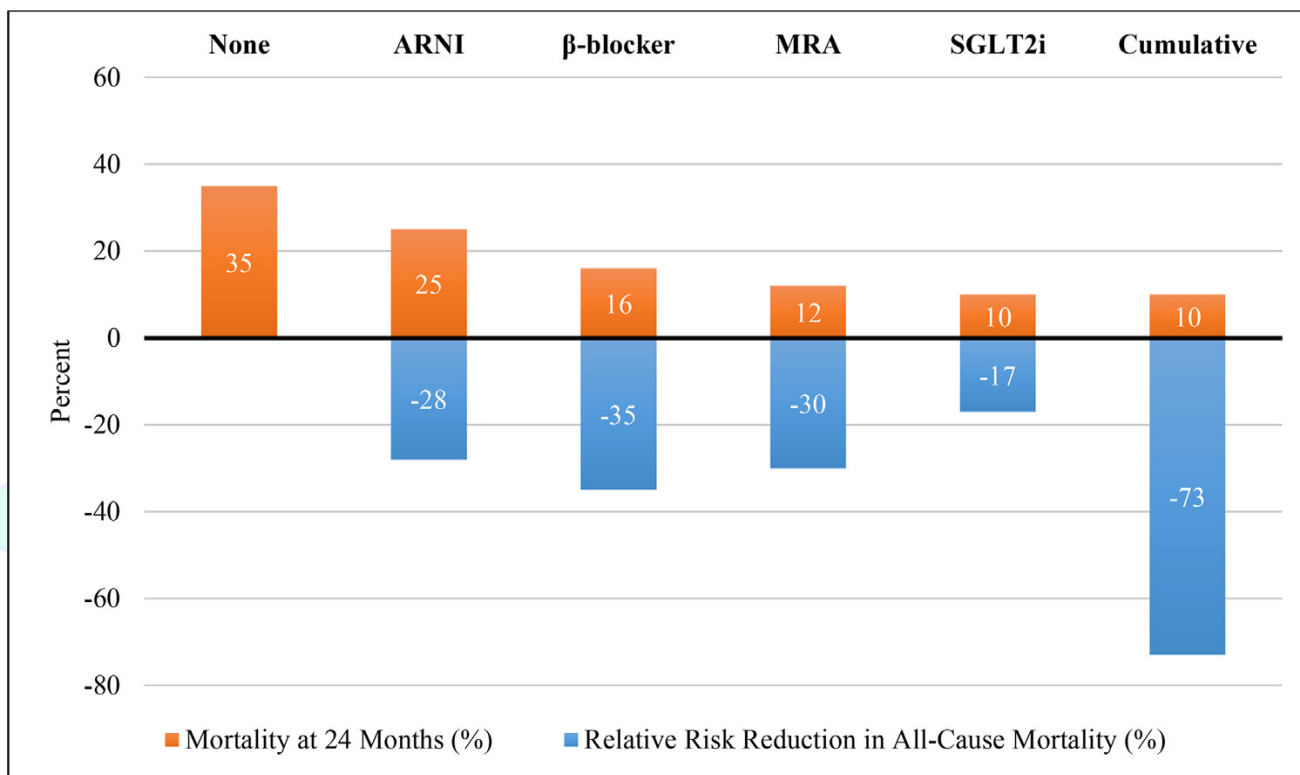
Este plauzibil faptul că adăugarea SGLT2i la GDMT va reduce progresia bolii și va extinde longevitatea la spectru mai larg de pacienți cu HFrEF în practica reală. Un model analitic decizional a estimat că din cei 3,1 milioane de pacienți cu HFrEF care trăiesc în Statele Unite, 69% (2,1 milioane) ar fi eligibili pentru terapia SGLT2i care ar putea preveni peste 34.000 de decese anual, dacă ar fi implementat în mod optim. Estimări ale efectului de-a lungul vieții, al terapiei medicamentoase convenționale „duble” ( $\beta$ - blocant și IECA sau ARA) în comparație cu terapia cuprinzătoare cu medicamente „cvintuple” ( $\beta$ -blocant, ARNI [ARB și inhibitor al neprilizinei], MRA și SGLT2i) sugerează o reducere suplimentară cu 62% a deceselor cardiovasculare sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă (HR 0,38; 95% CI 0,30-0,47) și o reducere cu 47% a mortalității de toate cauzele (HR 0,53; 95% CI 0,40-0,70) cu acestea din urmă. *Acest lucru se traduce prin încă 2,7–8,3 și 1,4–6,3 ani suplimentari (în funcție de debutul terapiei) fără deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă și, respectiv, pentru supraviețuire.*

**Astfel, toate aceste dovezi susțin cu tărie adăugarea SGLT2i la terapia standard optimizată, GDMT, stabilind SGLT2i drept al 5-lea pilon al farmacoterapiilor dovedite în HFrEF și o componentă cheie a sugestiei recente că terapia cuprinzătoare cu o combinație de  $\beta$ -blocant, IECA/ARB, inhibitor de neprilizină, MRA și SGLT2i este noul standard de îngrijire pentru pacienții cu HFrEF.**



**Fig. 3. Cei cinci piloni ai farmacoterapiei HFrEF**

IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei;  
ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II;  
MRA, antagonist al receptorilor mineralocorticoizi;  
NI, inhibitor de neprilizină;  
SGLT2i, inhibitor al co-transportorului 2 sodiu-glucoză



**Fig. 4. Reducerea riscului relativ și reducerea secvențială a mortalității de orice cauză cu farmacoterapie pentru insuficiență cardiacă bazată pe dovezi comparativ cu placebo**

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS Franța

Avizul de evaluare al Comisiei de Transparență din data de 24 martie 2021 specifică următoarele:

- Beneficiu terapeutic **important** ca tratament asociat tratamentului standard optimizat la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă (LVEF ≤ 40%), care rămân simptomatici (clasa NYHA II până la IV) în ciuda acestui tratament. Comisia consideră că optimizarea tratamentului standard, înainte de a prescrie FORXIGA (dapagliflozin), implică utilizarea medicamentelor conform strategiei recomandate și la doza maximă tolerată, inclusiv ENTRESTO (sacubitril / valsartan) ca posibil înlocuitor pentru un ACE-I sau MRA, dacă asocierea lor este compatibilă cu profilul clinic al pacientului;



- Beneficiu terapeutic **insuficient** pentru a justifica rambursarea, în cazul celorlalte categorii de pacienți cu indicația „insuficiență cardiacă”, în special în tratamentul de primă linie sau asociat unui tratament standard neoptimizat, inclusiv combinația valsartan/sacubitril (ENTRESTO).

## 2.2. NICE

Ghidul de evaluare al DCI Dapagliflozinum, din data de 24 februarie 2021, pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă, prezintă următoarele recomandări:

Dapagliflozin este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă la adulți, numai dacă este utilizat ca tratament asociat tratamentului standard optimizat cu:

- un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), sau un blocant al receptorilor angiotensinei (ARBs), cu betablocante și, dacă sunt tolerați, cu antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRAs), sau
- sacubitril/valsartan, cu betablocante și, dacă sunt tolerați, cu MRAs.

## 2.3. SMC

Conform raportului de evaluare din data de 5 martie 2021, SMC recomandă utilizarea dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă, cu precizarea că, deși, DAPP consideră tratamentul cu dapagliflozin ca alternativă a tratamentului cu sacubitril/valsartan, totuși, experții clinici consultați de SMC au considerat că dapagliflozin este o opțiune de tratament suplimentară pentru pacienții deja optimizați pe tratamentul standard, care rămân simptomatici.

## 2.4. IQWIG/G-BA

În raportul de evaluare finalizat de G-BA la data de 20 mai 2021, care a analizat beneficiul suplimentar al dapagliflozinului comparativ cu terapia standard optimizată pentru insuficiența cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă, s-a emis concluzia unui **beneficiu suplimentar considerabil** al terapiei cu dapagliflozin.

Terapia de comparație adecvată considerată de G-BA a fost terapia standard optimizată pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice și a bolilor subiacente, cum ar fi: hipertensiune arterială, aritmii cardiace, boală coronariană, diabet zaharat, hipercolesterolemie și simptomele însoțitoare. Conform ghidurilor recunoscute local, terapia standard optimizată este reprezentată de: inhibitori ECA, blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARB), sacubitril/valsartan, beta-blocante, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA), diuretice.

Rezumatul obiectivelor clinice relevante ale studiului DAPA-HF, care a comparat efectul terapeutic al dapagliflozin versus placebo (ca tratament asociat terapiei standard optimizate), la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă sunt prezentate în tabelul nr.5.

**Tabel nr.5. Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante ale studiului clinic DAPA-HF**

Obiectiv clinic	Direcția efectului	Rezumat
Mortalitate	↑	Avantaj suplimentar în ceea ce privește mortalitatea totală, precum și mortalitatea cardiovasculară. Pentru ambele rezultate, a existat o modificare a efectului în ceea ce privește severitatea insuficienței cardiace conform clasei NYHA: pacienții cu clasa NYHA II au prezentat un avantaj în ceea ce privește mortalitatea din toate cauzele și mortalitatea cardiovasculară, în timp ce pacienții cu clasa NYHA III/ IV nu au prezentat niciun avantaj.
Morbiditate	↑	Avantaj în ceea ce privește spitalizarea totală.
Calitatea vieții	↑	Avantaj în ceea ce privește calitatea vieții raportată la sănătate (KCCQ-OSS).
Efecte secundare	↑	Avantaj în ceea ce privește efectele secundare, precum și al reacțiilor adverse detaliate.

↑: efect pozitiv semnificativ statistic și relevant cu certitudine scăzută/neclară a concluziilor

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus la dosar declarația pe proprie răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Dapagliflozinum pentru indicația de la punctul 1.9., în **10** țări membre ale Uniunii Europene și **Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Croația, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Luxemburg, Olanda, Portugalia și Suedia.

### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

**4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2021, pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, recomandă ca tratamente farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, NYHA clasele II-IV (LFEV ≤ 40%), următoarele clase de medicamente, încadrate în clasa IA și IB de recomandare (tabelul nr.4): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) sau sacubitril/valsartan (ARNI) ca înlocuitor, betablocante (BB), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și dapagliflozin sau





empagliflozin (SGLT2i), pentru reducerea riscului de spitalizare și a deceselor. În cazul persistenței simptomelor, se au în vedere, în continuare, clasa II de recomandare, precum și alte strategii de tratament, conform celor prezentate în figura 2.

Prin urmare, putem afirma că dapagliflozin **nu** reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții adulți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă (ICrEF).

Luând în considerare:

- definiția comparatorului conform OMS 1353/2020 ce completează și modifică OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c):  
*"c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,*
- beneficiile clinice ale dapagliflozin **la nivel cardiovascular, renal și metabolic**, care au stat la baza autorizării centralizate de către EMA a celor 3 indicații terapeutice din RCP, demonstrate în studiile DAPA-HF, DAPA-CKD și DECLARE,
- recomandările ghidului ESC 2021 și ale Jurnalului American de Cardiologie Preventivă 2021,
- recomandările rapoartelor de evaluare HTA internaționale,
- **concluziile procesului verbal încheiat ca urmare a ședinței Comisiei de Contestație din data de 22.03.2022 ([https://www.anm.ro/\\_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Dapagliflozin%20-%20Forxiga.pdf](https://www.anm.ro/_EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Dapagliflozin%20-%20Forxiga.pdf))**, care reflectă opinia Comisiei de Cardiologie care a fost solicitată și care evidențiază faptul că **dapagliflozin reprezintă o entitate distinctă farmacodinamic nesubstituibilă cu celelalte 4 clase incluse în prima linie de tratament a insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă, cu recomandarea de terapie combinată cu acestea**, pe baza datelor prezentate anterior, putem afirma faptul că **dapagliflozin reprezintă singura alternativă terapeutică fără comparator relevant în Listă, pentru indicația „tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă”, numai dacă se adresează specific unei anumite populații de pacienți și anume populației de pacienți cu patologie cardio-renalo-metabolică.**



**4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Studiul randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo DAPA-HF a inclus 4744 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică din clasa NYHA II până la IV cu fracție de ejeție redusă, definită ca fracție de ejeție a ventriculului stâng (LVEF)  $\leq 40\%$ , care au fost tratați cu o terapie standard nemodificată, optimizată pentru insuficiența cardiacă cu cel puțin 4 săptămâni înainte de includerea în studiu. Dacă nu este contraindicată, această terapie standard ar trebui să includă: inhibitori ai ECA, blocanți ai receptorilor angiotensinei II (ARB) sau sacubitril/valsartan (ARNI) în asocieră cu un beta-blocant și, eventual, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

Între cele două brațe de studiu (dapagliflozin + terapie standard optimizată și placebo + terapie standard optimizată), a fost efectuată o randomizare în raport de 1:1, cu stratificare bazată pe prezența simultană a diabetului zaharat de tip 2. În cadrul studiului, pacienții din ambele brațe de studiu au primit terapie personalizată pentru insuficiență cardiacă, precum și pentru alte comorbidități, cum ar fi diabet zaharat de tip 2.

Obiectivul principal al studiului DAPA-HF l-a reprezentat obiectivul compozit, ce a cuprins decesul cardiovascular, spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și necesitatea unui tratament de urgență pentru insuficiență cardiacă.

Caracteristicile pacienților sunt, de asemenea, comparabile între brațele de tratament: în medie, pacienții din studiul DAPA-HF aveau 66 de ani, majoritatea erau bărbați (77%) și erau predominant de origine europeană. La momentul includerii în studiu, 42% dintre pacienți erau diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Majoritatea pacienților au avut ușoare limitări ale activității fizice din cauza bolii lor (clasa NYHA II), aproximativ 32% limitări severe ale activității fizice (clasa NYHA III) și aproximativ 1% limitări și în repaus (clasa NYHA IV). În medie, pacienții au avut o FEVS de 31%.

Conform protocolului studiului, ajustările terapiei au fost posibile în orice moment pe parcursul studiului, însă terapia trebuie optimizată cu  $\geq 4$  săptămâni înainte de includerea în studiu și menținută cât mai stabilă posibil.

În cadrul studiului, 83% dintre pacienți au primit tratament cu inhibitori ai ECA sau ARB, aproximativ 96% au primit beta-blocante și aproximativ 71% au primit și MRA, aproximativ jumătate dintre pacienți primind o ajustare a terapiei insuficienței cardiace în cursul studiului: 47% dintre pacienții din brațul dapagliflozin și 50% din brațul de control au primit o creștere a dozei sau reluarea tratamentului, însă nu sunt disponibile informații detaliate despre tipul de ajustări.





Înainte de includerea în studiul DAPA-HF, aproximativ 11% dintre pacienți au primit sacubitril/valsartan; pe parcursul studiului, aproximativ 16% au fost tratați cu sacubitril/valsartan. Potrivit sponsorului, tratamentul cu inhibitori ai ECA (cca. 53%) sau cu ARB (cca. 25%) este principalul motiv pentru care nu s-a instituit tratamentul cu ARNI. Specialiștii au susținut faptul că sacubitril/valsartan nu este o opțiune pentru toți pacienții, mai ales în faza de tranziție, din cauza profilului efectelor secundare și a necesității monitorizării efectelor adverse, chiar dacă acești pacienți sunt încă simptomatici.

În studiul DAPA-HF, au decedat semnificativ statistic mai puțini pacienți în brațul cu dapagliflozin comparativ cu brațul de control (11,6% față de 13,9%). A existat o modificare a severității insuficienței cardiace conform clasei NYHA: la pacienții cu clasa II NYHA au existat mai puține decese semnificativ statistic în brațul tratat cu dapagliflozin (7,8% față de 12,0%). În schimb, pacienții din clasa III/IV NYHA au avut mai multe decese în brațul cu dapagliflozin, comparativ cu brațul de control (19,7% vs. 17,7%), însă nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament.

În ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară, au existat decese semnificativ mai puține statistic la dapagliflozin comparativ cu brațul de control (9,6% față de 11,5%). A existat, de asemenea, o modificare a severității insuficienței cardiace în conformitate cu clasa NYHA: la pacienții cu clasa NYHA II au existat mai puține decese semnificative statistic în brațul cu dapagliflozin, iar la pacienții cu clasa NYHA III/IV nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament.

Morbiditatea renală a fost înregistrată folosind un obiectiv combinat, format din obiectivele individuale: scăderea susținută a eGFR (ratei filtrării glomerulare) de 50%, boala renală în stadiu terminal și deces de cauză renală. În general, în brațele de studiu au avut loc doar câteva evenimente și nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament, fie pentru obiectivul combinat, fie pentru componentele individuale (1,2% morbiditate renală în brațul dapagliflozin, față de 1,6% în brațul placebo)(fig.7). În privința obiectivului primar compozit de morbiditate cardiovasculară (mortalitate cardiovasculară, spitalizare din cauza insuficienței cardiace, tratament medical de urgență din cauza IC) nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic între brațele de tratament.

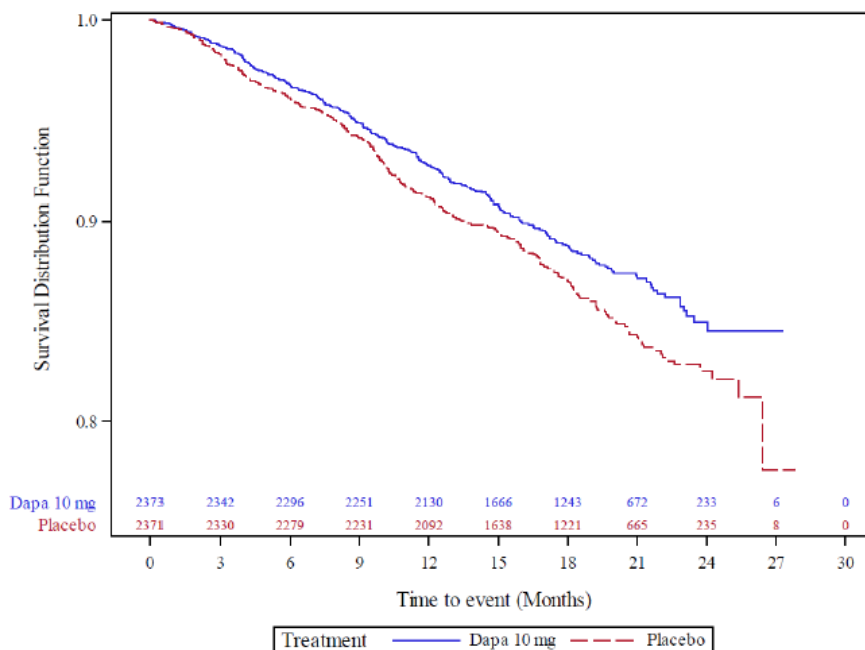


Figura 5. Curbele Kaplan-Meier pentru obiectivul de supraviețuire globală, comparație directă: dapagliflozin + terapie standard optimizată vs. placebo + terapie standard optimizată

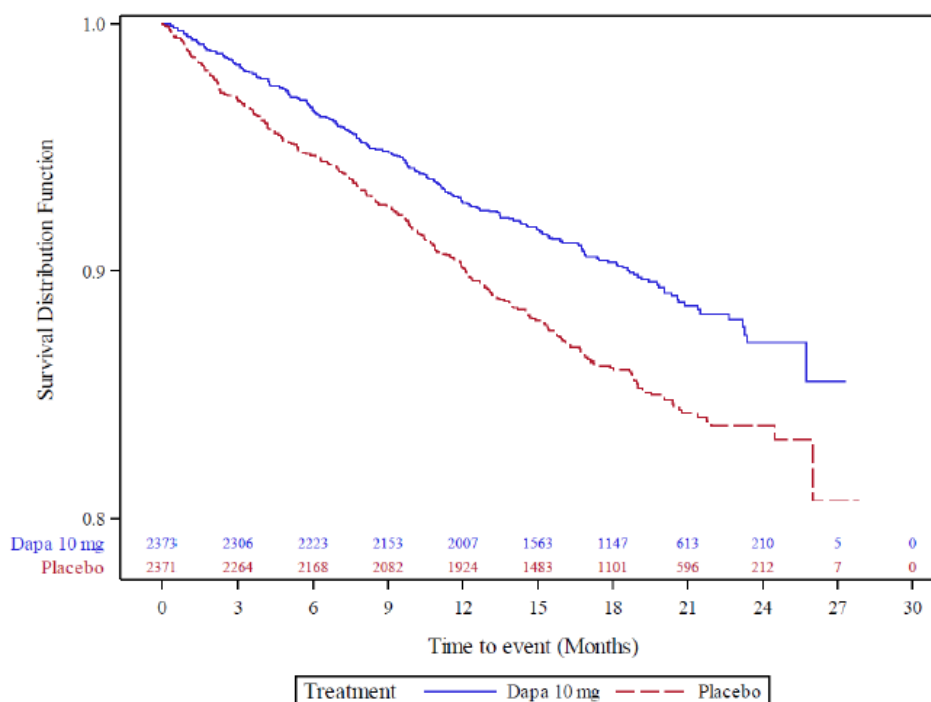


Figura 6. Curbele Kaplan-Meier pentru obiectivul spitalizare din cauza insuficienței cardiace, comparație directă: dapagliflozin + terapie standard optimizată vs. placebo + terapie standard optimizată



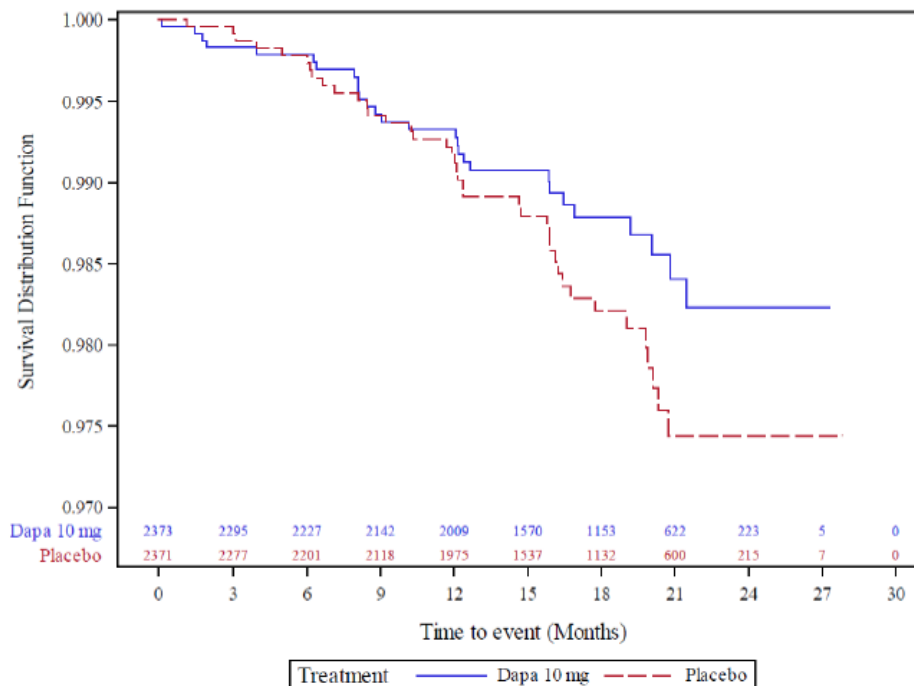


Figura 7. Curbele Kaplan-Meier pentru morbiditatea renală finală combinată, comparație directă: dapagliflozin + terapie standard optimizată vs. placebo + terapie standard optimizată

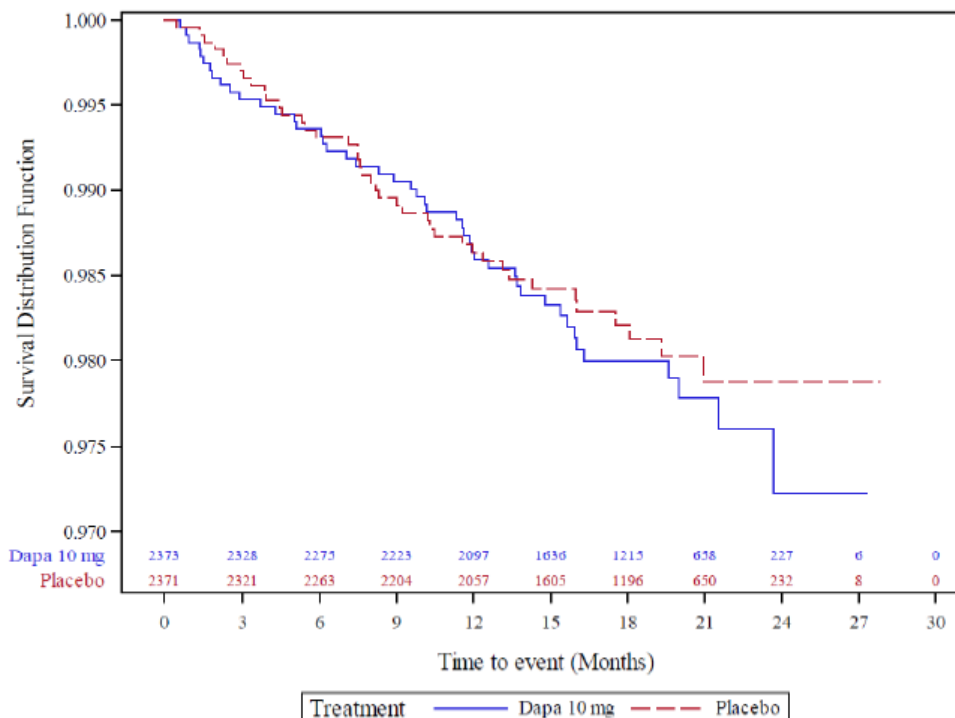


Figura 8. Curbele Kaplan-Meier pentru obiectivul infarct miocardic, comparație directă: dapagliflozin + terapie standard optimizată vs. placebo + terapie standard optimizat





În studiul DAPA-HF, s-au înregistrat semnificativ statistic mai puține spitalizări în brațul cu dapagliflozin, comparativ cu brațul de control pentru obiectivul final spitalizare totală (33,1% în brațul placebo vs. 37,4% în brațul de control). Nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament pentru obiectivul combinat, constând din infarcte miocardice non-letale și fatale (1,9% în brațul de tratament vs. 1,7% în brațul placebo). De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament pentru obiectivul final combinat al accidentelor vasculare cerebrale (accidentele vasculare cerebrale non-fatale și fatale) sau pentru cele două componente individuale (1,8% în brațul de tratament vs. 1,9% în brațul de control).

Într-o analiză exploratorie post-hoc a studiului DAPA-HF (8) s-au folosit metode care să permită estimarea pe termen lung a efectelor tratamentului cu dapagliflozin comparativ cu placebo, pe durata vieții unui pacient. RMST reprezintă estimarea timpului mediu de supraviețuire fără evenimente de la momentul 0 până la un punct specificat. Utilizând vârsta la randomizare și la momentul apariției evenimentelor, s-au calculat ratele de evenimente specifice vârstei pentru fiecare braț de tratament. Aceste estimări au fost folosite pentru a extrapola curbe neparametrice de supraviețuire Kaplan-Meier pentru fiecare vârstă de la 45 la 80 de ani până la vârsta maximă de urmărire de 90 de ani. Aria de sub curba de supraviețuire reprezintă timpul mediu de supraviețuire fără evenimente extrapolat pentru un pacient de acea vârstă.

Întrucât procesul de randomizare asigură independența între vârsta unui pacient și acordarea tratamentului, efectul extrapolat al tratamentului cu dapagliflozin comparativ cu placebo referitor la timpul mediu de supraviețuire fără evenimente, ar putea fi calculat ca diferența dintre curbele de supraviețuire ale fiecărui tratament. Această metoda presupune că efectul tratamentului cu dapagliflozin rămâne constant pe durata vieții unui pacient. Pe scurt, s-au realizat 3 simulări: prima a presupus un HR (hazard ratio) constant mai mic decât 1, al doilea a presupus că HR a crescut de la 1 până la 6 ani după randomizare (adică, efectul tratamentului a fost atenuat de-a lungul timpului), iar al treilea a presupus că efectul tratamentului a crescut în timp.

Punctele finale luate în considerare în această analiză au fost rezultatul compozit primar (compus din timpul până la prima agravare a evenimentului [definit ca o spitalizare neplanificată pentru agravarea IC sau o vizită urgentă în ambulatoriu care necesită utilizarea terapiei intravenoase pentru IC] sau deces din cauze cardiovasculare) și deces din orice cauză.

Pentru a examina beneficiile extrapolate ale dapagliflozinului pe parcursul vieții în subgrupurile selectate de pacienți, s-a calculat media supraviețuirii fără evenimente din rezultatul compozit primar și a supraviețuirii globale fără deces din orice cauză a pacienților de la 65 la 85 de ani, folosind metodele descrise.

Rezultatele obținute au fost următoarele: în studiul DAPA-HF au fost randomizați un total de 4744 de pacienți (1109 femei [23,4%]; 3635 bărbați [76,6%]), cu o vârstă medie (SD) de 66,3 (10,9) ani. Media extrapolată a

supraviețuirii fără evenimente pentru o persoană în vârstă de 65 de ani în cazul unui eveniment compozit primar final a fost de 6,2 ani pentru placebo și 8,3 ani pentru dapagliflozin, reprezentând un câștig de timp de 2,1 ani a supraviețuirii fără evenimente (IC 95%, 0,8-3,3 ani;  $P = 0,002$ ). Dacă ne referim la decesul din oricare cauză, speranța medie de viață extrapolată pentru un individ în vârstă de 65 de ani a fost de 9,1 ani pentru placebo și 10,8 ani pentru dapagliflozin, cu un câștig în supraviețuire de 1,7 ani (IC 95%, 0,1-3,3;  $P = 0,03$ ) cu dapagliflozin.

Rezultate similare au fost observate atunci când s-a realizat extrapolarea pe intervalul de vârstă studiat. În analizele subgrupurilor de pacienți din DAPA-HF, au fost observate beneficii consistente cu dapagliflozin atât pentru supraviețuirea fără evenimente, cât și pentru supraviețuirea globală. Rezultatele extrapolărilor sunt prezentate în figurile 9 și 10.



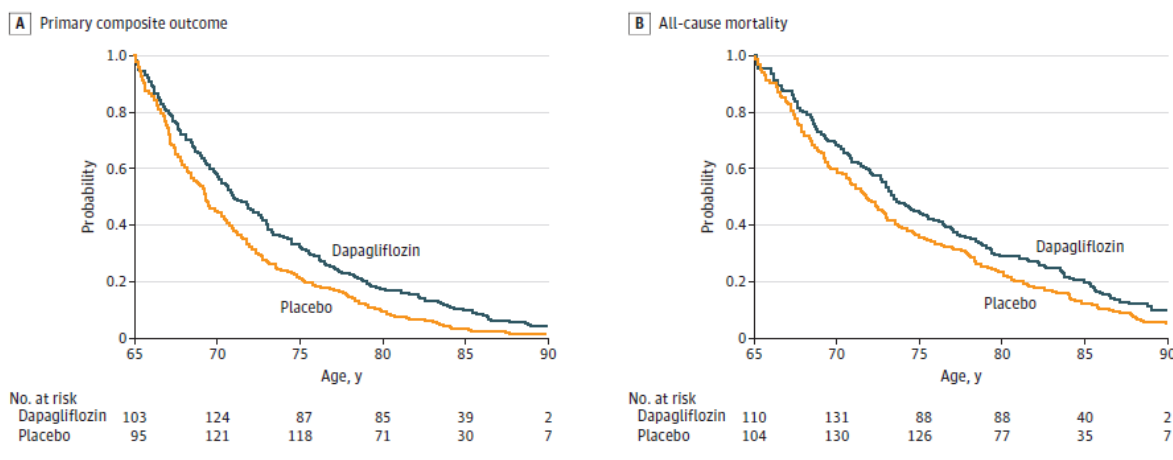
**Figura 9. Extrapolarea timpului mediu de supraviețuire fără evenimente și diferențele dintre grupurile de tratament**

**A și C** - extrapolări pe termen lung a timpului mediu de supraviețuire fără evenimente pentru dapagliflozin și placebo în funcție de vârsta pacientului, folosind datele de urmărire pe termen scurt din studiul DAPA-HF.

**B și D** - Estimări ale diferenței în ceea ce privește extrapolarea timpului mediu de supraviețuire fără evenimente ale tratamentului cu dapagliflozin comparativ cu placebo în funcție de vârstă. Linia albastră continuă reprezintă o estimare a diferenței de tratament, iar umbrirea albastră o estimare din 95% CI. Linia portocalie întreruptă reprezintă linia efectului nul.

**A și B** prezintă rezultatele pentru obiectivul primar compus referitor la timpul până la primul agravare a insuficienței cardiace (o spitalizare sau o vizită urgentă neplanificată care necesită terapie intravenoasă).

**C și D** prezintă rezultatele pentru deces din orice cauză.



**Figura 10. Probabilitatea obiectivului final primar compus sau al decesului din orice cauză în funcție de vârstă**

**A.** Probabilitatea obiectivului final primar compus, cu extrapolarea mediei timpului de supraviețuire fără evenimente pentru vârsta de 65 de ani, de 6,2 ani pentru placebo și 8,3 ani pentru dapagliflozin (diferență 2,1 ani; 95% CI, 0,8-3,3 ani; P = 0,002).

**B.** Probabilitatea decesului din orice cauză, cu speranța medie de viață extrapolată de 9,1 ani pentru placebo și 10,8 ani pentru dapagliflozin (diferență 1,7 ani; 95% CI, 0,1-3,3 ani; P = 0,03) pentru vârsta de 65 de ani. Numărul de risc afișat reprezintă numărul de pacienți care nu au avut un eveniment de interes până la vârsta respectivă pe parcursul urmăririi tratamentului cu Dapagliflozin.

În această analiză s-au folosit metodele descrise anterior pentru a estima durata de viață potențială câștigată în urma adăugării dapagliflozinului la terapia standard. **Câștigurile în ambele tipuri de supraviețuire cu dapagliflozin au fost similare cu cele obținute cu alte terapii eficiente în HFrEF.** De exemplu, la o persoană în vârstă de 65 de ani, extensia medie a supraviețuirii fără evenimente a fost de 2,1 ani sau, proporțional, o creștere de 33%, comparativ cu grupul placebo.

În orice caz, dapagliflozin a fost testat ca terapie suplimentară față alte tratamente standard, iar câștigurile în supraviețuire au fost comparabile la participanții tratați cu terapie cvadruplă (dapagliflozin, un ACE-I sau ARNI, un  $\beta$ -blocant și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi) și la cei care nu au fost tratați.

Utilizarea combinației de inhibitor de neprilizină și inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sacubitril/valsartan, comparativ doar cu utilizarea unui inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei - enalapril), a fost estimat că prelungeste supraviețuirea globală la o persoană în vârstă de 65 de ani cu 1,3 ani. Beneficiile dapagliflozinului au fost raportate ca fiind independente și adiționale față de cele ale sacubitrilului/valsartan; prin urmare, prelungirea estimată de 1,7 ani a speranței de viață ar trebui considerată ca suplimentară față de cea obținută în tratamentul cu sacubitril/valsartan.

Comparativ cu terapia limitată cu un blocant al sistemului renină-angiotensină și un  $\beta$ -blocant, terapia cvadruplă cu un inhibitor al receptorului neprilizinei, un  $\beta$ -blocant, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi și un cotransportor 2 de sodiu-glucoză, s-a estimat că terapia cvadruplă prelungeste speranța de viață cu încă 4,4 ani pentru o persoană în vârstă de 65 de ani.





Terapia cu dapagliflozin a îmbunătățit supraviețuirea la toate celelalte subgrupuri de pacienți, inclusiv la cei fără diabet zaharat de tip 2 și la cei cu sau fără boală renală cronică. În studiul DAPA-HF, dapagliflozin a îmbunătățit, de asemenea, simptomele și limitările funcționale datorate HF, indicând faptul că o creștere a supraviețuirii fără evenimente și a supraviețuirii globale ar fi, probabil, însoțită de îmbunătățirea calitatea vieții.

Pe lângă limitările obișnuite ale analizelor post-hoc ale studiilor, există limitări specifice acestui studiu legate de extrapolarea pe durata vieții pacienților a timpului de supraviețuire fără evenimente din cadrul datelor de urmărire a studiului. Analiza depinde de presupunerea că efectele dapagliflozinului rămân consistente în timpul utilizării pe termen lung și că riscul de evenimente este dependent de vârstă și de acordarea tratamentului, mai degrabă decât de durata de tratament.

Rezultatele analizelor de simulare sugerează că, în cazul în care efectul tratamentului cu dapagliflozin se atenuază în timp, extrapolările raportate vor supraestima efectul tratamentului pe termen lung și invers, este adevărată presupunerea că simulările pot estima o creștere a efectului tratamentului în timp (8).

*În concluzie, putem afirma faptul că tratamentul cu dapagliflozin, ca terapie combinată cu terapia standard optimizată crește supraviețuirea medie cu mai mult de 3 luni și, de asemenea, determină menținerea remisiunii sau încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF) este o boală debilitantă asociată cu morbiditate substanțială, mortalitate și costuri sociale. Simptomele tipice ale insuficienței cardiace includ dificultăți de respirație, oboseală, retenție de lichide și inflamații la nivelul gleznelor. Insuficiența cardiacă poate avea un impact, de asemenea, asupra capacității pacientului de a dormi sau îi poate afecta funcțiile cognitive. Condiția este invalidantă și supărătoare și poate avea un efect major asupra calității vieții pacienților și a familiilor acestora.

Un studiu recent făcut în România în 2018 arată cât de grave sunt consecințele insuficienței cardiace, atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul medical. Rata de mortalitate standardizată din cauza insuficienței cardiace cronice (IC) estimată pentru România (40/100.000 persoane) este de două ori mai mare decât în alte state din Uniunea Europeană. În majoritatea țărilor din UE se desfășoară programe de prevenire, depistare precoce și urmărire a acestor pacienți, la risc sau cu diagnosticul de insuficiență cardiacă.

Se estimează că 4.7% din populația peste 35 de ani a României suferă de insuficiență cardiacă (circa 560.000 de pacienți). În fiecare oră apar în medie 5 cazuri noi de insuficiență cardiacă (circa 45.000 cazuri noi/an).





Insuficiența cardiacă poate avea numeroase cauze, cele mai frecvente fiind infarctul miocardic, hipertensiunea arterială și diversele boli ale valvelor cardiace. Toți factorii de risc ai bolilor cardiovasculare, cum ar fi fumatul, diabetul zaharat, consumul excesiv de alcool, etc., duc în final la apariția insuficienței cardiace. Riscul apariției insuficienței cardiace crește cu vârsta. Îmbătrânirea populației, aproape un sfert din populația României fiind peste 60 de ani, va determina creșterea prevalenței insuficienței cardiace.

Pacienții cu IC au în general una sau mai multe afecțiuni asociate (comorbidități), ceea ce contribuie la complexitatea acestor cazuri atât din punct de vedere al tratamentului, cât și al monitorizării bolii. Principala comorbiditate (60% dintre pacienți) în cazul pacienților spitalizați cu IC este hipertensiunea arterială, urmată de fibrilația atrială (35% dintre pacienți). Aproximativ 14.400 de ani de viață se pierd prematur, anual, prin deces înainte de speranța de viață standard, din cauza insuficienței cardiace. În acest context, probabilitatea medie de supraviețuire peste zece ani a unui pacient cu insuficiență cardiacă este de 20%. Prognosticul este mai slab decât la majoritatea formelor de cancer, în condițiile unui tratament cu posibilități relativ limitate (9).

Conform mai multor studii, în țările dezvoltate prevalența IC este de 1-2% din populație; aceasta înseamnă că mai mult de 10 milioane de oameni din UE ar putea fi afectați.

Ghidurile ESC din 2008 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice a estimat că cel puțin 15 milioane de oameni din Europa sunt afectați. Riscul pe parcursul vieții pentru persoanele în vârstă de 55 de ani este de 33% pentru bărbați și de 28% pentru femei.

Prevalența insuficienței cardiace va crește, datorită îmbătrânirii populației și apariției factorilor de comorbiditate. În majoritatea economiilor occidentale, insuficiența cardiacă este responsabilă pentru aproximativ 2% din totalul cheltuielilor cu asistența medicală. Un studiu din 2014 a estimat costurile legate de insuficiența cardiacă în UE la aproximativ 29 de miliarde de euro într-un an.

Diagnosticul precoce este esențial, la fel ca și inițierea timpurie a unui tratament adecvat pentru ameliorarea simptomelor, prevenirea deteriorării suplimentare a organelor și îmbunătățirea prognosticului (10).

Ultimele trei decenii au adus progrese semnificative în managementul farmacologic al HFrEF și o reducere corespunzătoare a morbidității și mortalității. Cu toate acestea, progresul de îmbunătățire a rezultatelor clinice în mediile reale a stagnat în ultimii ani, în mare parte din cauza subutilizării terapiilor medicale standard (GDMT).

Descoperirea unei protecții cardio-renale semnificative, respectiv a inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), a introdus o nouă paradigmă de tratament pentru managementul HFrEF, terapia SGLT2i devenind o componentă esențială a GDMT.

În cazul pacienților cu HFrEF, terapia SGLT2i este recomandată la pacienții simptomatici stabiliți la doze maxim tolerate sau cu intoleranțe documentate la GDMT constând în IECA sau ARB, sau ARNI și  $\beta$ -blocant și MRA. Deși terapia SGLT2i este un plus binevenit la GDMT, există câteva întrebări clinice persistente.



***Pacienții trebuie să fi atins dozele țintă ale terapiei medicale standard înainte de inițierea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Pentru a obține întregul beneficiu al terapiilor de bază ale HFREF, ar trebui depuse toate eforturile pentru a atinge dozele țintă, însă în contextul real, acest lucru nu este întotdeauna posibil din cauza efectelor secundare legate de doză. Astfel, atingerea dozelor maxim tolerate ale terapiei de fond nu este o condiție prealabilă înainte de inițierea tratamentului adițional cu SGLT2i pentru a obține beneficii cardiovasculare, indiferent de nivelul atins al dozelor țintă ale terapiei de bază.

***Ar trebui să fie adăugați în terapie antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (MRA) înainte de utilizarea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Utilizarea inițială a MRA în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a fost > 70% din cauza criteriilor de includere care necesitau sau încurajau utilizarea MRA. O subanaliză recentă a studiilor EMPEROR-Reduced a demonstrat că utilizarea MRA nu a influențat insuficiența cardiacă sau rezultatele renale.

Cu toate acestea, studiul a sugerat că tratamentul asociat cu SGLT2i a îmbunătățit aderența MRA, o constatare importantă în cazul populației cu insuficiență cardiacă cu risc ridicat și un alt beneficiu propus al inițierii SGLT2i.

Deoarece MRA sunt asociate cu reduceri semnificative ale rezultatelor obiectivelor finale clinice (cu valori ale rezultatelor comparabile sau mai mari decât valorile rezultatelor din studiul clinic cu SGLT2i), precum și cu o familiaritate ridicată a clinicianului, o tolerabilitate bună a pacientului și un cost scăzut, este de recomandat utilizarea MRA la pacienții cu IC înainte de utilizarea SGLT2i, atunci când este posibil din punct de vedere clinic.

Cu toate acestea, dacă intoleranța la substanță împiedică utilizarea MRA, SGLT2i este o alternativă acceptabilă. Scenariile care ar favoriza utilizarea SGLT2i în locul MRA includ evenimentele adverse, cum ar fi hiperkaliemia sau ginecomastia. În plus, MRA nu prezintă beneficiul renal al SGLT2i, prin urmare, dacă clinicianul identifică un pacient cu risc crescut de complicații renale, SGLT2i poate fi un agent terapeutic mai adecvat.

***Ar trebui adăugați în terapie inhibitorii neprilizinei și ai receptorilor angiotensinei (ARNI) înainte de utilizarea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Utilizarea inițială a ARNI în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a fost < 20%, criteriile de includere necesitau o anumită formă de inhibitor al sistemului renină-angiotensină (IECA, ARB sau ARNI), dar nu în mod specific ARNI. Deoarece ARNI și SGLT2i sunt asociate cu îmbunătățiri similare în ceea ce privește insuficiența cardiacă, mortalitatea și rezultatele îmbunătățirii calității vieții și sunt ambele medicamente inovative costisitoare, alegerea clinicianului și preferința pacientului (profilul efectelor secundare, dozarea o dată pe zi versus de două ori pe zi) pot juca un rol mai important în delimitarea terapiei între acești doi agenți. Un alt factor de luat în considerare este funcția renală. Deși ambii agenți determină o atenuare a deteriorării renale, SGLT2i pare să prezinte un efect terapeutic mai pronunțat și să reducă semnificativ manifestările bolii renale severe, cum ar fi progresia spre stadiile



terminale ale bolii renale și moartea renală. Dacă se ia decizia de a ocoli terapia cu MRA și/sau ARNI pentru terapia SGLT2i, este demonstrat faptul că beneficiile cardio-renale ale SGLT2i au fost obținute indiferent de terapia standard utilizată. În plus, ambele terapii s-au dovedit a fi rentabile la pacienții cu HFrEF și prezintă o valoare comparabilă una cu cealaltă (11).

*Prin urmare, putem afirma că insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă reprezintă o afecțiune gravă și cronic debilitantă care pune în pericol viața pacienților, iar terapia cu dapagliflozin reprezintă **singura terapie care se adresează întregului spectru cardio-reno-metabolic** ce caracterizează această afecțiune severă, ca terapie asociată terapiei standard instituite, îmbunătățind speranța de viață a acestor pacienți.*

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
<b>3. 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 (ANMDMR)</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8-13 state membre ale UE și Marea Britanie	20



4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI DAPAGLIFLOZINUM** și **DC FORXIGA** întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C**, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, **SECȚIUNEA C1**.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI DAPAGLIFLOZINUM** și **DC FORXIGA** pentru indicația: „Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă, ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei și neprilizinei (ARNI) și un betablocant și/sau un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA), cu adresabilitate specifică pentru populația de pacienți cu patologie cardio-renal-metabolică”.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP FORXIGA (Forxiga, INN-dapaqliflozin (europa.eu))
2. European Heart Journal ([2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic \(oup.com\)](#))
3. HAS Franța- ([1 \(has-sante.fr\)](#))
4. NICE ([Overview | Dapaqliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction | Guidance | NICE](#))
5. SMC ([dapaqliflozin-forxiga-final-march-2021-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
6. IQWiG ([A20-113 - Dapaqliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1 \(iqwig.de\)](#))
7. G-BA ([Beschluss \(g-ba.de\)](#))
8. Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival with Dapaqliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial, JAMA Cardiol.2021 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34319398/>)
9. [https://www.cardioportal.ro/wp-content/uploads/2018/04/comunicat-presa-insuficien%C8%9B%C4%83-cardiac%C4%83\\_20-martie-2018-final\\_dv1.pdf](https://www.cardioportal.ro/wp-content/uploads/2018/04/comunicat-presa-insuficien%C8%9B%C4%83-cardiac%C4%83_20-martie-2018-final_dv1.pdf)
10. Heart Failure and Cardiovascular Diseases - A European Heart Network Paper-Apr.2019 (<https://ehnheart.org/component/attachments/attachments.html?task=attachment&id=2987>)
11. Optimizing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor use in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A collaborative clinical practice statement, American Journal of Preventive Cardiology 6 (2021) 100183 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315663/>)

Raport finalizat la data de:

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu



**MINISTERUL SĂNĂȚĂII**  
**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](http://www.anm.ro)

