



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE AL TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: METFORMINUM + GLIBENCLAMIDUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2 LA ADULȚI
CA TERAPIE DE SUBSTITUȚIE PENTRU TRATAMENTUL ANTERIOR CU METFORMINUM
ȘI GLIBENCLAMIDUM LA PACIENȚII LA CARE GLICEMIA ESTE STABILĂ ȘI BINE CONTROLATĂ

PUNCTAJ: 35



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. Indicația terapeutică

În tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, ca terapie de substituție pentru tratamentul anterior cu metformină și glibenclamidă la pacienții la care glicemia este stabilă și bine controlată.

1.2. Cod ATC: A10BD02

1.3. Sublista și procentul de compensare:

Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”, P5 „Programul Național de Diabet Zaharat”, poziția 20.

1.4. Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), forma farmaceutică și concentrația medicamentului conform Canamed

Nr.crt.	DC medicament inovativ	DC medicament generic	DAPP	Forma farmaceutică	Concentrația
1.	GLUCOVANCE	-	MERCK SANTE-FRANȚA	Cutie cu 3 blistere PVC/Al x 20 comprimate filmate	500 mg/2,5 mg
	GLUCOVANCE	-	MERCK SANTE-FRANȚA	Cutie cu 3 blistere PVC/Al x 20 comprimate filmate	500 mg/5 mg
	GLUCOVANCE	-	MERCK SANTE-FRANȚA	Cutie cu 4 blistere PVC/Al x 15 comprimate filmate	500 mg/2,5 mg
	GLUCOVANCE	-	MERCK SANTE-FRANȚA	Cutie cu 4 blistere PVC/Al x 15 comprimate filmate	500 mg/5 mg





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea competentă de Sănătate din Franța a reevaluat combinația cu DCI Metforminum + Glibenclamidum în vederea revizuirii beneficiului terapeutic, conform articolului R 163-21 din Codul Francez privind Securitatea Socială (raport CT 7012 publicat în 27 aprilie 2011).

În raport se precizează că medicamentul Competact este indicat în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la pacienții adulți, ca terapie de substituție pentru tratamentul anterior cu metformină și glibenclamidă la pacienții la care glicemia este stabilă și bine controlată.

Solicitantul a depus la reevaluare 4 studii clinice noi:

1. un studiu de tip cohortă în care se evaluează aderența pacienților la tratamentul antidiabetic pentru combinațiile cu doze fixe: metforminum + glibenclamidum, metforminum + rosiglitazonum și metforminum + glipizidum, finanțat de Compania Texas Medicaid (USA). Studiul nu a fost descris în raportul HAS deoarece s-a considerat că datele nu sunt transpozabile (profilurile pacienților diferă de ale pacienților din Franța, s-au folosit și alte tratamente etc.);
2. un studiu a evaluat eficacitatea și toleranța combinațiilor cu doze fixe metforminum + glibenclamidum comparativ cu asocierile metforminum + pioglitazonum și sulfoniluree + pioglitazonum; doza de metforminum a fost 400 mg. Nici acest studiu nu a fost descris deoarece în Franța nu este disponibilă această doză de metforminum;
3. un studiu în care au fost comparate eficacitatea și toleranța combinației cu doze fixe metforminum + glibenclamidum cu asocierea metforminum + rosiglitazonum. Relevanța comparatorului și a dozelor administrate a fost considerată discutabilă.

Profilul de toleranță al rosiglitazonei, în special la nivelul sistemului cardiovascular, s-a dovedit a fi controversat pe tot parcursul studiului. Autorizația de Punere pe Piață pentru medicamente care conțin rosiglitazonum a fost suspendată în 23 septembrie 2010.

Dozele maxime permise în studiu au fost 2000 mg metforminum/10 mg glibenclamidum pentru combinația cu doze fixe administrată de 2 ori pe zi și pentru dubla terapie metforminum 2000 mg și 8 mg rosiglitazonum. În studiul clinic nu au fost evaluate formele medicamentului Glucovance disponibile în Franța ceea ce a condus la imposibilitatea administrării acestei doze. Acesta a fost motivul pentru care studiul nu a fost descris în raportul HAS.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

4. Studiul observațional FREGATE s-a desfășurat în perioada februarie 2007-martie 2010 și a inclus medici generalişti care nu practicau în spital. Datele au fost colectate atât retrospectiv cât și prospectiv, timp de 6 luni de la o cohortă de pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 tratați timp de cel puțin o lună cu o dublă terapie metforminum și glibenclamidum administrată ca atare sau ca o combinație cu doze fixe.

Validitatea rezultatelor studiului a fost compromisă datorită design-ului explorator. Nu s-a putut folosi studiul în evaluare datorită lipsei dovezilor privind reprezentativitatea medicilor și pacienților incluși în studiu, absenței analizei valorilor HbA1c, rezultatelor, privind aderența la tratament, care s-au dovedit inutilizabile și a lipsei de complianță a indicațiilor prevăzute în Autorizația de Punere pe Piață cu ghidurile de practică clinică.

Conform datelor de farmacovigilență obținute postmarketing din cele mai recente Rapoarte Periodice privind Siguranța (PSUR), în perioada 01 august 2006 – 31 iulie 2009 au fost raportate 59 de evenimente adverse, dintre care 39 au fost considerate severe.

S-au înregistrat 6 decese (două nu au putut fi explicate datorită lipsei informațiilor detaliate, două posibil cauzate de tratament și două pentru care nu s-a putut stabili o legătură cu medicația administrată Glucovance datorită datelor insuficiente).

S-au raportat:

- 11 cazuri severe de hipoglicemie – în 3 cazuri Glucovance a fost asociat la terapia cu alte antidiabetice care a inclus și o sulfoniluree (glibenclamidum + metforminu, pioglitazonum+repaglinidum+sitagliptinum, glimepiridum+insulinum);
- 4 cazuri de acidoză lactică- două a fost asociate cu insuficiență renală (Glucovance a fost administrat în asociere cu alte antidiabetice orale metforminum sau rosiglitazonum + glibenclamidum);
- 2 cazuri de pancreatită acută – unul asociat cu acidoza lactică și un nivel crescut al trigliceridelor și al doilea în care Competact (combinația dintre metforminum și pioglitazonum) a fost prescris concomitent cu Glucovance.

Aceste date au demonstrat apariția unor efecte adverse grave determinate de administrarea concomitentă a Glucovance împreună cu una dintre componentele sale (metformină sau glibenclamidă) ceea ce a dus la apariția unui risc de supradozaj cu metforminum și la acidoză lactică sau risc de hipoglicemie severă, în special la vârstnici sau cei care prezintă și alte comorbidități (insuficiență renală etc.) și a confirmat riscurile determinate de utilizarea incorectă a medicamentului Glucovance.

Concluziile Comitetului de Evaluare au fost următoarele:

- Glucovance este utilizat pentru tratamentul hiperglicemiei;
- Lipsa datelor clinice noi și relevante a dus la imposibilitatea evaluării beneficiului clinic;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- Glucovance conține o doză prea mică de metforminum și/sau una prea mare de glibenclamidum;
- Medicamentul expune pacienții la hipoglicemie severă, mai ales în cazul persoanelor în vârstă și a celor care prezintă risc crescut de patologii cardiovasculare;
- Nu a putut fi stabilit un raport beneficiu/risc pentru Glucovance.

Obiectivele terapiei folosind Glucovance sunt controlul glicemiei (valorile HbA1c) și al factorilor de risc.

Conform prevederilor ghidului intitulat „Drug therapy in type 2 diabetes” publicat de Agenția franceză pentru Siguranța Produselor și HAS în Noiembrie în 2006, tratamentul inițial pentru diabet tip 2 cuprinde evaluarea și modificarea realistă a stilului de viață (prin dietă și exerciții). Adoptarea unui stil de viață activ și planificarea dietei sunt intervenții esențiale în toate etapele managementului patologiei diabetice.

Antidiabeticele orale ar trebui introduse când glicemia nu mai poate fi controlată adecvat (HbA1c > 6%) prin dietă și stil de viață. Sunt 4 categorii de antidiabetice orale: metforminum, inhibitori de alfa-glucosidază (IAG), secretagogi de insulină și glitazone.

Acest ghid este actualizat în prezent și nu include 5 terapii antidiabetice care au fost autorizate de punere pe piață după anul 2006: doi analogi GLP-1 (exenatidum, 2006 și liraglutidum, 2009) și 3 inhibitori DPP-4 (sitagliptinum și vildagliptinum - 2007 și saxagliptinum, 2009).

Schemele de tratament din diferite stadii ale patologiei diabetice sunt:

- valori ale HbA1c cuprinse între 6% și 6,5% – monoterapie cu metforminum sau IAG dacă metforminum este puțin tolerat sau contraindicat - > se urmărește reducerea HbA1c < 6,5%;
- HbA1c > 6,5% cu dietă și exerciții – terapia dublă (metforminum + sulfoniluree sau glinidă; metforminum + glitazonum, metforminum + IAG, secretagog de insulină + glitazonum sau secretagog de insulină + IAG) - > se urmărește menținerea HbA1c < 6,5%;
- HbA1c > 7% indiferent de terapia orală, dietă și exerciții – tripla terapie: metforminum + secretagog de insulină + glitazonum sau insulină+metforminum ± antidiabetice orale cu excepția glitazonei - > se urmărește reducerea HbA1c < 7%;
- HbA1c > 8% în ciuda triplei terapii și a dietei cu exerciții – insulină + metforminum ± antidiabetice orale cu excepția glitazonei - > se urmărește reducerea HbA1c < 6,5%.

Prevederile ghidurilor clinice ale Societății Europene pentru Studiul Diabetului și Societății Americane de Diabet au exclus glibenclamidum din algoritmul de tratament, deoarece se consideră că alte sulfoniluree prezintă risc scăzut în ceea ce privește hipoglicemia.

Rolul medicamentului Glucovance în terapie este deocamdată dificil de precizat, de aceea s-a considerat că prezintă un **beneficiu terapeutic insuficient** și s-a recomandat radierea din lista care cuprinde medicamentele compensate în regimul asigurărilor sociale de sănătate și din lista medicamentelor aprobate pentru a fi utilizate în spitale și diferite servicii publice.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2.2 NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie, **nu a publicat un raport oficial de evaluare a tehnologiilor medicale** pentru combinația Metforminum + Pioglitazonum. Prezentăm prevederile ghidurilor clinice privind diabetul zaharat CG 66/2008 și CG 87/2009 modificat și completat în decembrie 2014.

Se recomandă administrarea glibenclamidei la pacientele gravide diagnosticate cu diabet la care glicemia nu este controlată cu metforminum dar care refuză terapia cu insulină sau care nu pot tolera metforminum.

Pacientele diagnosticate cu diabet zaharat tip 2 care iau insulină sau glibenclamidum sunt sfătuite să își mențină nivelul glucozei capilare peste 4mmol/litru.

În perioada de alăptare pacientele diagnosticate cu diabet tip 2 pot relua sau continua terapia cu metforminum sau glibenclamidum după naștere, dar ar trebui să evite alți agenți hipoglicemianți în timpul alăptării.

Din februarie 2015 a fost contraindicată utilizarea glibenclamidei până la 11 săptămâni și nu putea fi administrată în trimestrele 2 și 3 la pacientele diabetice însărcinate.

2.3. SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentelor nu a publicat nici un raport de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul Glucovance.

3. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
Evaluări HTA internaționale		
HAS – BT 3	25	35
NICE/SMC – nu a fost evaluat	10	
TOTAL PUNCTAJ	35 PUNCTE	





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

4. CONCLUZII

Întrucât combinația cu DCI Metforminum + Glibenclamidum a obținut **35 de puncte**, conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind *aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale*, anexa nr. 2, la punctul I litera B, numărul curent 5, aceasta va fi **mutată pe sublista cu cel mai mic nivel de compensare** stabilit prin hotărâre a Guvernului.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
