



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: PIOGLITAZONUM

INDICAȚII: TRATAMENTUL DE A DOUA SAU A TREIA INTENȚIE ÎN DIABETUL ZAHARAT TIP 2

- **în monoterapie** - la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței,
- **ca terapie orală dublă în asociere cu**
 - **metformin**, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin,
 - **o sulfoniluree**, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree,
- **ca terapie orală triplă în asociere cu - metformin și o sulfoniluree**, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.
- **pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina** la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței

PUNCTAJ: 40



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. Indicații terapeutice

Pioglitazona este indicată ca tratament de a doua sau a treia intenție în diabetul zaharat tip 2, după cum este descris mai jos:

- ✚ **în monoterapie** - la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței;
- ✚ **ca terapie orală dublă în asociere cu**
 - **metformin**, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) care prezintă control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu metformin
 - o **sulfoniluree**, numai la pacienții adulți care manifestă intoleranță la metformin sau la care metforminul este contraindicat, cu control glicemic insuficient în pofida dozei maxime tolerate a monoterapiei cu o sulfoniluree,
- ✚ **ca terapie orală triplă în asociere cu - metformin și o sulfoniluree**, la pacienți adulți (în special pacienții supraponderali) cu control glicemic insuficient în pofida terapiei orale duble.
- ✚ pioglitazona este de asemenea indicată în asociere cu insulina la pacienți adulți cu diabet tip 2 la care insulina nu asigură un control glicemic suficient și la care metforminul este inadecvat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

Răspunsul pacienților la tratament trebuie evaluat după 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentului cu pioglitazonă (de exemplu scăderea valorii HbA1c). Administrarea pioglitazonei trebuie întreruptă la pacienții care nu răspund corespunzător la acest tratament. În contextul riscului posibil existent în cazul tratamentului îndelungat, la vizitele de rutină ulterioare medicii trebuie să analizeze dacă tratamentul și-a păstrat beneficiile.

1.2. Cod ATC: A10BG03

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 26.



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

1.4. 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.	ACTOS	-	ELI-LILLY - SUA	Cutie x 2 blist. x 14 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
2.	-	GLIDIPION	ACTAVIS GROUP PTC EHF-ISLANDA	Cutie x blistere Al/Al x 28 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
3.	-	LISPECIP	Alvogen IPCO SARL-Luxemburg	Cutie x blister PA-Al-PVC/Al x 30 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
4.	-	PIOGLITAZONA AUROBINDO	Aurobindo Pharma (Malta) Limited-Malta	Cutie x blistere poliamida/Al/PVC x 30 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
5.	-	PIOGLITAZONA POLIPHARMA	Polipharma Industries SRL-România	Cutie x 3 blistere PA-Al-PVC/Al x 10 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
6.	-	PIOGLITAZONA TORRENT	Torrent Pharma SRL- România	Cutie x blistere PVC-PE-PVDC/Al x 30 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg
7.	-	ZIPION	Zentiva KS – Republica Cehă	Cutie x blistere OPA-Al-PVC/Al x 30 comprimate	15 mg, 30 mg, 45 mg

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritatea competentă de Sănătate din Franța a reevaluat medicamentul cu DCI Pioglitazonum în vederea revizuirii beneficiului terapeutic, conform articolului R 163-21 din Codul Francez privind Securitatea Socială (raport CT 10961 publicat în 20 iulie 2011).

Pioglitazonum este indicat în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în trei scheme terapeutice:

- ◆ în monoterapie - în special la pacienții supraponderali, controlați inadecvat prin dietă și exercițiu fizic, la care metforminul este inadecvat fiind contraindicat sau nefiind tolerat;
- ◆ în terapia dublă administrată oral asociat cu
 - metforminum cu predilecție la pacienții supraponderali, dacă o doză maximă tolerată de



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- metformin nu permite realizarea unui control glicemic eficient,
- o sulfoniluree, în mod exceptional la pacienții care prezintă intoleranță la metforminum sau pentru care metforminum este contraindicat, dacă doza maximă tolerată de sulfoniluree hipoglicemiantă nu permite un control glicemic suficient,
 - ◆ în tripla terapie orală, asociat cu metforminum și o sulfoniluree în special la pacienții supraponderali, la care administrarea dublei terapii nu determină obținerea unui control glicemic adecvat.

Toleranța a fost evaluată pe baza datelor de farmacovigilență obținute post-marketing, a informațiilor prezente în literatura de specialitate și prin utilizarea medicamentului.

Conform **datelor de farmacovigilență** obținute **postmarketing**, consemnate în ultimele 8 Rapoarte Periodice Actualizate privind Siguranța (PSUR) publicate în perioada 1 februarie 2007-31 iulie 2011, au fost raportate 5823 evenimente nedorite pentru 3667 cazuri, cu o expunere de 14,2 milioane de pacienți/ani, dintre acestea sunt amintite:

- 379 considerate severe și de așteptat,
- 930 severe și neprevăzute,
- 1586 mai puțin severe și neașteptate.

S-au raportat 15 decese din 71 cazuri care au prezentat o perspectivă fatală; au fost înregistrate 7 cazuri de insuficiență cardiacă și 6 situații de ciroză hepatică severă, insuficiență hepatică sau leziuni hepatocelulare.

În urma administrării medicamentului cu denumire comercială Actos au fost raportate următoarele situații:

- 1311 cazuri de insuficiență cardiacă din care 964 severe,
- 1265 cazuri de afectare hepatică din care 465 severe,
- 206 cazuri de ischemie cardiacă (182 severe) și 55 cazuri (54 severe) de ischemie cerebrovasculară,
- 193 cazuri severe și 1161 mai puțin severe de creștere în greutate,
- 140 cazuri de neoplasm dintre care 40 de cancer al vezicii urinare,
- 114 cazuri dintre care 74 de fracturi severe,
- 66 cazuri severe și 71 mai puțin severe de edem macular,
- 29 cazuri severe și 19 mai puțin severe de rabdomioliză.

În **literatura de specialitate** pioglitazona a fost comparată cu sulfonilureea și a demonstrat un risc crescut de patologie cardiacă congestivă.





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

O meta-analiză care a inclus 29 studii clinice versus placebo a evidențiat risc de insuficiență cardiacă, mai mare în cazul rosiglitazonei (Odds Ratio= OR_{Rosiglitazona}=2,73, OR_{Pioglitazona}=1,51) pentru pacienții diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 sau care prezintă un risc crescut de a dezvolta această patologie.

Riscul de debut al insuficienței cardiace severe este similar pentru fiecare glitazonă (OR=1,47) față de placebo. Glitazonele pot determina apariția edemului (OR=2,04).

Se consideră că pioglitazona, comparativ cu metformin, prezintă un risc crescut de fracturi (OR=1,57), observat mai ales la paciențele cu vârsta mai mare de 65 ani, după un an de tratament. Observația a fost fundamentată în urma rezultatelor obținute din studii clinice randomizate, controlate, dublu-orb la care au participat 8100 pacienți tratați cu pioglitazonă și peste 7400 subiecți care au primit alte medicamente comparator, monitorizați până la 3,5 ani. 2,6% din paciențele tratate cu pioglitazonă au dezvoltat fracturi comparativ cu 1,7% paciențe care au primit medicamentul comparator.

A fost identificat și un risc de pneumonie.

Informații prezente în literatura de specialitate referitoare la terapia cu pioglitazona, au vizat creșterea în greutate, edeme, fracturi și risc de insuficiență cardiacă congestivă.

Conform unor date recente se poate stabili o potențială legătură între tratamentul cu pioglitazonă și neoplasm la nivelul vezicii urinare.

În studiul clinic PROactive, randomizat, dublu-orb, prospectiv s-a urmărit rata morbiditate/mortalitate pe o perioadă de 34,5 luni. Cei 5238 pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 au primit pioglitazona sau placebo. S-au înregistrat 14 cazuri de neoplasm la nivelul vezicii urinare în grupul celor 2605 pacienți tratați cu pioglitazonă comparativ cu numai 6 cazuri în grupul placebo.

Într-un alt studiu clinic solicitat de FDA, s-a comparat pioglitazona cu glimepirida și s-a evaluat toleranța hepatică. Au fost consemnate 2 cazuri de cancer al vezicii urinare la pacienții aflați sub tratament cu pioglitazonă și nici o situație de acest tip pentru glimepiridă. Din combinarea rezultatelor acestui studiu cu cele obținute în studiul PROactive, rata de contractare a cancerului la nivelul vezicii urinare în urma tratamentului cu pioglitazonă a fost OR=2,87%.

Rezultatele intermediare, la 5 ani, pentru un studiu de cohortă (n=193 099 subiecți), realizat în Statele Unite ale Americii, prin care s-a urmărit compararea incidenței neoplasmului vezicii urinare la pacienții care au primit tratament cu pioglitazonă (n=30 173) versus subiecții cărora nu le-a fost administrat acest medicament, au demonstrat o creștere semnificativ statistică a riscului de cancer la nivelul vezicii urinare după 24 săptămâni de tratament cu pioglitazonă (OR=4,3).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

În 29 martie 2011 au fost raporate în Franța 15 cazuri de cancer al vezicii urinare, dintre care, 12 după un tratament de 12 luni cu pioglitazonă. Două luni mai târziu (31 mai 2011) au fost notificate 46 cazuri, 42 în anul 2011; 2 situații au fost declarate anterior alertei către FDA și două la sfârșitul anului 2010.

Un studiu de cohortă a fost efectuat în urma datelor puse la dispoziție prin Baza de date a Asigurărilor Sociale de Sănătate din Franța (SNIIRAM). Studiul a inclus 1 491 060 pacienți diabetici, înscriși în sistemul asigurărilor sociale de sănătate, cu vârste cuprinse între 40 și 79 de ani, în 2006. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu neoplasm de prostată sau cei care au prezentat această patologie în 6 luni de la includerea în cohortă.

Expunerea la pioglitazonă a fost definită, în SNIIRAM, prin emiterea a două prescripții pentru substanța activă timp de 6 luni consecutiv. Monitorizarea s-a realizat timp de 4 ani (2006-2009). Cazurile de neoplasm al vezicii urinare au fost identificate prin spitalizări care cuprindeau ca primul sau al doilea diagnostic, neoplasmul vezicii urinare și în timpul internării, o procedură chirurgicală majoră sau instilarea în vezica urinară a unui agent farmacologic folosind procedee de cateterizare uretrală (cazul prezentat) și/sau chimioterapie ori radioterapie.

Studiul de cohortă N= 1 491 060 Vârsta 40-79 ani	Expuși la pioglitazonă N= 155 535	Nu au fost expuși la pioglitazonă N= 1 335 525
Media vârstei	61,5 ani	63,4 ani
Nr. cazuri incidente de cancer al vezicii urinare	175	1841
Incidența cancerului vezicii urinare	Crescută HR=1,22	-

S-a constatat că raportul doză/efect a prezentat un risc semnificativ crescut la pacienții tratați cu doze de pioglitazonă mai mari sau egale cu 28 000 mg (HR ajustat=1,75), în perioade de expunere de 12 până la 23 luni (HR ajustat=1,34) și peste 24 luni (HR ajustat=1,36). În nici unul din celelalte tipuri de cancer studiate (de plămâni, colorectal, de sân la femei și de rinichi) nu s-a observat o creștere a riscului asociat expunerii la pioglitazonum.

Concluzia studiului a fost că rezultatele obținute susțin ipoteza unei legături statistic semnificative între utilizarea pioglitazonei și incidența cancerului la nivelul vezicii urinare.

În urma reexaminării raportului risc/beneficiu pentru pioglitazonă și datele raportate privind farmacovigilența a fost evidențiat riscul crescut de cancer al vezicii urinare la pacienții diabetici tratați cu pioglitazonă. Numărul mare de notificări și rezultatele studiului de cohortă desfășurat în perioada 2006-



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

2009 au condus la reevaluare de către EMA a raportului beneficiu/risc pentru medicamentele cu DCI pioglitazonum.

În anul 2011 Comisia de Transparență din cadrul HAS a acordat beneficiu insuficient, iar pe 9 iunie 2011 AFSSAPS a decis suspendarea utilizării medicamentelor care conțin pioglitazonă în cepând cu 11 iulie 2011

Studiul clinic DUETTO efectuat post-autorizare a fost solicitat în anul 2002 deoarece s-a dovedit necesară descrierea modalității de utilizare a pioglitazonei, impactul asupra HbA1c, profilul de toleranță și aderența la tratament. Motivele reiterării, în anul 2004, a cererii desfășurării studiului DUETTO au vizat nevoia de date referitoare la glitazone în condiții reale de utilizare și de a efectua o reevaluare după plasarea pe piață a medicamentelor Actos, Avandia și Avandamet.

În anul 2006, studiul Duetto a fost lansat pentru o perioadă de 2 ani. Acesta a fost un studiu descriptiv care a inclus 1002 pacienți diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 (inclusi în studiu de 180 medici generaliști și 102 cosultanți, medici specialiști endocrinologi și diabetologi) care au primit un tratament cu pioglitazonă.

Doi ani mai târziu (februarie 2008) compania Takeda a sesizat medicii participanți că 34 dintre pacienți au prezentat contraindicații severe. Pacienții au fost monitorizați în continuare.

Rezultatele studiului au evidențiat următoarele:

- ♦ din cei 1002 pacienți, 88,9% (891) au fost monitorizați și 74% (738) au fost supravegheați timp de 24 de luni (conform protocolului studiului clinic s-a propus includerea a 1300 pacienți pentru a se obține un număr de 1000 subiecți evaluați la finalul celor 2 ani de monitorizare);
- ♦ 597 pacienți au fost incluși în studiu de către medicii generaliști și 405 de consultanții specialiști;
- ♦ vârsta medie a fost 61,3 ani și 54,3% dintre subiecți erau de sex masculin;
- ♦ perioada medie de timp de la diagnosticare a fost 7,3 ani (mediana 6 ani) și 221,7% dintre pacienți sufereau de diabet de mai mult de 10 ani;
- ♦ 28,7% aveau sub 55 de ani, 36% între 56 și 65 ani și 35,2% peste 66 ani;
- ♦ 47,2% sufereau de obezitate (IMC > 30), 38,2 % fiind supraponderali (IMC 25->30);
- ♦ datele au fost obținute de la 83,5% dintre subiecți (837); dintre aceștia 15,2% au dezvoltat insuficiență renală (clearing-ul creatininei < 60 ml/minut, valorile a 3 dintre aceștia au fost cuprinse între 15 și 30 ml/minut);
- ♦ 28,2% au prezentat proteinurie, 25,2% albuminurie și 3,6% hematurie;
- ♦ 13,9% au dezvoltat hipertensiune arterială, 55,5% au prezentat valori crescute ale tensiunii arteriale (sistolica > 130 și diastolica > 80), 8,3% boală coronariană arterială, 4,2% insuficiență cardiacă, 2,4% patologie periferică arterială ocluzivă severă și 1% stenoza carotidei;
- ♦ nivelul mediu al HbA1c a fost la 95,2% dintre pacienți de 8,1% (mediana 7,9%) la includerea în studiu; 81,7% subiecți au avut un nivel HbA1c \geq 7% la includerea în studiu, ceea ce corespunde cu recomandările din 2006;



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

- ♦ 51,3% dintre pacienții incluși urmau o schemă de dublă-terapie, 23,3% triplă terapie, 22,5% monoterapie și 3% un tratament cu 4 medicamente dintre care o insulină;
- ♦ cauzele care au determinat cel mai frecvent prescrierea pioglitazonei au fost: eșecul monoterapiei orale în 52,5% din cazuri, creșterea în greutate a pacienților, 23,9%, intoleranța (25,9%) sau contraindicații (2,5%) la metforminum;
- ♦ per ansamblu, indicațiile din prospect au fost respectate de 63% dintre pacienți; abuzul sever a fost identificat la 6,8% dintre pacienți (aceștia au ajuns la insuficiență cardiacă severă și citoliză hepatică): 3,2% aveau un nivel al transaminazelor de 2,5 ori peste normal iar 3,6 %, insuficiență cardiacă;
- ♦ în urma tratamentului, procentul subiecților cu HbA1c < 8% a fost de 85-90% și nu a fost influențată de supraveghere și/sau specialitatea medicului investigator; scăderea nivelului HbA1c sub 7% s-a constatat la 50% dintre pacienți;
- ♦ 5,4% dintre pacienți au trecut la rosiglitazonă și insulină; procentul celor care au rămas la terapia cu pioglitazonă a înregistrat o sădere regulată în timp: 83,1% erau încă sub tratament după 1 an și 72,1% după doi ani;
- ♦ referitor la tolerabilitate, din cei 917 pacienți incluși 7,7% au prezentat evenimente adverse, pentru 3,5% a fost necesar schimbarea sau oprirea tratamentului. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost: edem periferic, luarea în greutate, tulburări gastrointestinale de tipul diareei, patologie cardiacă la 0,8%;
- ♦ au survenit 10 decese în timpul desfășurării studiului, pentru două investigatorul a menționat o legătură cu administrarea medicamentului Actos;
- ♦ procentul de aderență la tratamentul cu pioglitazonă a variat între 86 și 93% conform informațiilor obținute de la investigatori, respectiv 82-87% conform pacienților.

Rezultatele acestui studiu clinic au fost considerate destul de succinte și deloc reprezentative, similare cu cele obținute în urma studiului post-marketing pentru rosiglitazonă. S-a considerat că în general, condițiile de utilizare a pioglitazonei au fost respectate, iar profilul de toleranță a fost în conformitate cu cel așteptat pentru acest medicament brevetat.

În concluziile raportului de reevaluare, Comisia de Transparență a subliniat următoarele aspecte:

- diabetul zaharat de tip 2 este o patologie cronică cure prezintă complicații potențiale severe, mai ales la nivel cardiovascular;
- utilizarea medicamentului Actos vizează tratamentul hiperglicemiei dar raportul beneficiu/risc a fost considerat insuficient;
- opțiunile terapeutice și obiectivele tratamentului trebuie să țină seama de particularitățile pacientului (vârstă, durata de timp de la diagnosticarea patologiei diabetice, situații deosebite, riscul hipoglicemic etc);





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

- măsurile privind dieta și stilul de viață sunt considerate de primă intenție în diabetul zaharat tip 2 și trebuie atent monitorizate; dacă nivelul glucozei din sânge nu mai poate fi controlat prin aceste metode, se va introduce terapia cu medicamente antidiabetice;
- dacă în monoterapia cu doze maxime valorile HbA1c > 6,5% se trece la una din terapiile duble:
 - metforminum + un medicament care secretă insulina;
 - metforminum + glitazonum;
 - metforminum + inhibitor de alfa-glucozidază;
 - secretor de insulină + glitazonum, la pacienții care prezintă intoleranță sau contraindicații la metforminum;
 - secretor de insulină + inhibitor de alfa-glucozidază, în cazul unui nivel crescut al hiperglicemiei postprandiale, dar asocierea este mai puțin eficientă în scăderea nivelului HbA1c comparativ cu alte combinații;
- dacă nivelul HbA1c > 7% se poate utiliza terapia triplă sau asocierea insulinei cu metforminum sau alte antidiabetice orale, în afară de pioglitazonum. Strategia terapeutică este în curs de revizuire; locul analogilor GLP-1 și al inhibitorilor DPP-4 nu este deocamdată bine definit;
- ghidul Societății Europene pentru Studiul Patologiilor Hepatice și cel al Societății Americane de Diabet consideră că tratamentul cu pioglitazona este mult mai puțin justificat comparativ cu asocierea metforminum + sulfoniluree; glitazonele trebuie recomandate numai în anumite cazuri, când riscul hipoglicemiei este major;
- conform ghidului NICE referitor la Diabet (publicat în anul 2009) dubla terapie recomandată este metforminum + sulfoniluree. În caz de contraindicație sau toleranță scăzută la sulfoniluree, dacă riscul de hipoglicemie este crescut, se poate administra pioglitazonum (sau o gliptină) în locul sulfonilureei; există alternative terapeutice.

A fost recomandată radierea medicamentului cu DCI pioglitazonum 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.

2.2. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie, a publicat în martie 2001 un raport oficial de evaluare tehnică (TA 21) intitulat *Diabetes (type 2) -pioglitazone*. În urma reevaluării, ghidul a fost modificat și completat devenind TA 63, CG 66/2008 și în final CG 87/2009 versiune modificată și completată în decembrie 2014.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

În tratamentul diabetului zaharat tip 2 tiazolidindionele (pioglitazona) **sunt recomandate cu restricții** ca terapie de linie a doua în locul unei sulfoniluree, dacă după administrarea metforminului ca linia întâi, nivelul glucozei din sânge rămâne sau devine inadecvat ($HbA1c \geq 6,5\%$) și dacă:

- pacientul prezintă un risc semnificativ de hipoglicemie sau consecințele acesteia; sau
- pacientul nu tolerează sau prezintă contraindicații la o sulfoniluree.

Se recomandă utilizarea de tiazolidindione (pioglitazonă) ca terapie de linia a doua după monoterapia cu sulfoniluree, dacă nivelul glicemiei rămâne sau devine inadecvat ($HbA1c \geq 6,5\%$) și pacientul nu tolerează sau prezintă contraindicații la metforminum.

Tiazolidindiona (pioglitazona) poate fi asociată în tripla terapie la metformin și sulfoniluree dacă nivelul glicemiei rămâne sau devine inadecvat ($HbA1c \geq 7,5\%$) și nu se poate trece la sau insulina este contraindicată.

Nu se recomandă administrarea unei tiazolidindione la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă sau risc crescut de fractură. Terapia cu tiazolidindione se va continua dacă pacientul prezintă un răspuns metabolic benefic (o scădere de cel puțin 0,5% în $HbA1c$ pe o perioadă de 6 luni).

Se recomandă asocierea pioglitazonei cu insulina dacă pacientul se află într-una din cele două situații prezentate mai jos:

- a avut anterior un răspuns de scădere marcantă a glicemiei la administrarea unei tiazolidindione (pioglitazona); sau
- se află sub tratament cu doze crescute de insulină dar glicemia nu este controlată corespunzător.

În ghidul clinic se menționează că o tiazolidindionă (pioglitazona) poate fi preferabilă unui inhibitor DPP-4 (sitagliptinum, vildagliptinum) dacă:

- ♦ pacientul nu răspunde la terapia cu insulină sau
- ♦ un medicament inhibitor DPP-4 este contraindicat ori
- ♦ pacientul a prezentat anterior un răspuns slab sau nu a tolerat un inhibitor DPP-4.

Se recomandă individualizarea tratamentului deoarece pentru unii pacienți o tiazolidindionă (pioglitazona) sau un inhibitor DPP-4 poate fi potrivit.





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

2.3 SMC

Consortiul Scoțian al Medicamentelor a publicat 4 rapoarte de evaluare a tehnologiilor medicale pentru medicamentul Actos.

Conform evaluării realizate în anul 2004 (raport 115/04) medicamentul cu DCI pioglitazonum **nu a fost recomandat** de NHS Scotland pentru a fi utilizat ca monoterapie pentru pacienții diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, din considerente economice. Poate fi utilizat în monoterapie **numai la pacienții care altfel ar fi început tratamentul cu insulină. Restricția** vizează pacienții care prezintă hipoglicemie sau la care metforminum și sulfonilureea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

1232 pacienți cu vârste cuprinse între 35 și 75 de ani, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 care prezintă valori ale hemoglobinei glicată A (HbA1c) de 7,5-11% au fost incluși într-un studiu clinic în care au primit 30 mg pioglitazonă zilnic sau 80 mg gliclazidă. Timp de 16 săptămâni dozele au fost crescute până la 45mg/zi respectiv 160mgx2/zi și menținute la aceste valori până la finalul studiului.

Obiectivul principal urmărit a fost media valorilor HbA1c de la debutul tratamentului până în săptămâna 52. A fost demonstrat că pioglitazonum nu este inferioară gliclazidelor (după 52 de săptămâni de tratament valoarea HbA1c a scăzut de la 1,43% la 1,35% iar glicemia à jeune a fost de -2,4 cu pioglitazonum versus -2 mmol/L în cazul gliclazidei).

Valorile colesterolului total, LDL-colesterol și HDL-colesterol au crescut în 52 de săptămâni la grupul care a primit pioglitazonă; după administrarea de gliclazidă HDL-colesterol a crescut dar colesterolul total și LDL-colesterol au scăzut. Raportul colesterol total/HDL-colesterol a scăzut semnificativ după tratamentul cu pioglitazonă comparativ cu gliclazida (-0,8 față de -0,6). Trigliceridele au scăzut în ambele situații (nu s-au înregistrat diferențe).

Ca extensie al acestui studiu clinic s-a desfășurat un trial dublu-orb care a cuprins 567 pacienți care au trecut cu succes de primul studiu. Au fost păstrate dozele administrate în studiul inițial. În săptămâna 24, procentul de pacienți care au prezentat eșec la tratament era similar în ambele grupuri dar a crescut în cazul gliclazidei înregistrându-se o diferență semnificativă între grupuri în ceea ce privește distribuția supraviețuitorilor până în săptămâna 104.

Într-un alt studiu clinic dublu-orb au fost incluși 263 pacienți cu vârste cuprinse între 35 și 75 de ani care prezentau valori ale indicelui de masă corporală $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, HbA1c cuprins între 7,7 și 11,5% și FPG 7,8-13,9mmol/L, după 8 săptămâni în care au primit placebo. Brațele studiului randomizat au fost: placebo, pioglitazonă 30 mg sau glibenclamidum 2,5 mg/zi. După 8 săptămâni dozele au crescut până la 45 mg respectiv 5 mg, dacă valoarea HbA1c nu a scăzut cu cel puțin 0,3%. Diferențele între glibenclamidum și pioglitazonum nu au fost semnificative.





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

Un alt studiu clinic dublu-orb a cuprins 802 pacienți cu vârste ≥ 35 ani diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 și dislipidemie definită prin următoarele valori înregistrate à jeun: $150 \geq$ trigliceride < 600 mg/dL și LDL-colesterol < 130 mg/dL care au urmat o dietă și exerciții și/sau au primit un medicament hipoglicemiant oral. După 4 săptămâni cu placebo, au fost randomizați la pioglitazonum 30 mg/zi sau rosiglitazonum 4 mg/zi; dozele au fost crescute după 12 săptămâni până la 45 mg/zi respectiv 4 mgx2/zi și au fost continuate până în săptămâna 24. Eficacitatea s-a dovedit comparabilă în cele două grupuri (HbA1c -0,7 și -0,6).

Acesta a reprezentat un obiectiv secundar într-un studiu care a urmărit efectul asupra trigliceridelor.

Pioglitazonum a determinat reducerea semnificativă a trigliceridelor după 24 de /săptămâni și valori ale HDL-colesterol comparabile cu rosiglitazonum. LDL-colesterolul a crescut după 24 de săptămâni cu ambele medicamente, dar creșterea a fost mai mare după rosiglitazonum. Ambele medicamente au îmbunătățit dimensiunile particulelor și concentrația de LDL-colesterol, dar efectul a fost mai mare în cazul pioglitazonei.

S-a realizat și o meta-analiză a 10 și 13 studii clinice randomizate controlate cu placebo pentru pioglitazonum (în doze de 30 sau 45 mg/zi) și rosiglitazonum (în doze de 4 sau 8 mg/zi) administrate în monoterapie sau în asocieri cu alte medicamente hipoglicemiante orale. S-a constatat o reducere similară a HbA1c.

Analizând datele obținute în urma studiilor clinice s-a concluzionat că este posibil ca unii pacienți să tolereze și să necesite doze crescute de gliclazidum după perioada inițială de 16 săptămâni și deci, au primit tratament sub-optimal timp de un an. Există o oarecare incertitudine cu privire la echivalența eficacității clinice în practica medicală. Nu există studii clinice pe termen lung în care se compară pioglitazonum cu rosiglitazonum sau o sulfoniluree. Semnificația clinică a diferențelor în profilul lipidic sau efectele pe termen lung asupra sistemului cardiovascular și la pacienții care primesc tratament cu statine este necunoscut.

Concluzia raportului de reevaluare (SMC 354/07) a fost că pioglitazonum în asocieri cu metforminum și o sulfoniluree este acceptată pentru a fi utilizată în tratamentul pacienților (mai ales supraponderali) numai dacă aceștia nu au un control suficient al glicemiei după terapia dublă și dacă pacienții nu pot sau nu vor să ia insulină. Pioglitazonum are o eficacitate clinică similară rosiglitazonei și un preț apropiat.

Pioglitazonum este recomandată a fi utilizată în asocieri cu insulina în tratamentul diabetului zaharat tip 2 la pacienți care după insulină prezintă control glicemic insuficient și pentru care metforminum este contraindicat sau nu este tolerat (raport 399/07).

Datele privind eficacitatea au rezultat din 3 studii clinice randomizate, dublu-orb și au fost completate cu informații dintr-un alt studiu clinic care a analizat efectele unei administrări pe termen lung asupra sistemului cardiovascular.

În fiecare din cele 3 studii pacienții recrutați au primit anterior tratament cu insulină în doze ≥ 30 unități/zi timp de cel puțin 30 de zile și au luat sau nu un medicament antihyperglicemiant. Dacă ulterior HbA1c era încă $\geq 8\%$ ($\geq 7\%$ în al treilea studiu clinic după optimizarea tratamentului cu insulină), pacienții au



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

primit pe lângă doza de insulină și pioglitazonă. Dozele de insulină au fost reduse în primele două studii ca răspuns la episoadele de hipoglicemie ; în al treilea studiu s-a realizat ajustarea și optimizarea. Obiectivul principal în fiecare studiu a fost reducerea valorii HbA1c. Obiectivul secundar a vizat măsurarea glucozei din plasmă și a nivelurilor lipidice à jeun.

Tabel I Prezentarea studiilor clinice

Studii clinice	I (US)	II (US)	III (Europa)	IV (Europa) Prevenția secundară a evenimentelor marovasculare utilizând pioglitazonum 1/3 pacienți foloseau insulină și alte medicamente în continuare
Durata	16 săptămâni	24 săptămâni	12 luni	până la 3,5 ani
N	566	690	289	1760
Randomizare	Placebo + Insulină Pioglitazonă (P) 15/30 mg + Insulină	P 30/45 mg + Insulină	P 30 mg + Insulină Placebo + Insulină	P
Valori HbA1c < 8%	12,8% - placebo 31,4%- P 15 mg 41,5% - P 30 mg	Scăderi semnificative statistic	A permis excluderea dacă se atinge un nivel acceptabil al HbA1c utilizând numai insulină. Doza de insulină a scăzut cu 10% pentru cei care au progresat cu medicamentele administrare în studiul clinic. HbA1c a scăzut semnificativ	A scăzut nr de unități de insulină în grupul cu P de la 46,5 la 39,8. Placebo a crescut consumul de la 46,7 unități/zi la 54,6.
Trigliceride (TG) săpt 8	P- ↓TG total și ↑ HDL	P 45 mg ↓ TG total ↑semnificativ HDL și LDL	↑ HDL	↓ TG și ↑ HDL și comparativ cu placebo La ambele grupuri a ↑ LDL colesterol





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

Evenimentele adverse au fost ușoare spre moderate. S-au raportat edem, infecții ale tractului respirator superior, dispnee și hipoglicemie. În general, cu excepția hipoglicemiei, evenimentele adverse au fost similare cu ale pioglitazonei administrată în monoterapie.

Nu au fost dovezi care să susțină că pioglitazonum ar provoca disfuncție hepatică în aceste studii clinice dar se recomandă monitorizarea enzimelor hepatice, a semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edem la utilizarea pioglitazonei în asociere cu insulina.

S-a observat că pacienții au luat în greutate de la 2,3 kg la 3,7 kg în primul studiu clinic (15 mg pioglitazonum respectiv 30 mg) și 2,9 kg până la 3,4 kg în al doilea trial (pentru pioglitazonum 30 mg și 45 mg).

S-a constatat o scădere modestă a dozelor de insulină în toate studiile clinice dar limita minimă pentru insulină poate fi stabilită numai prin protocolul studiului.

Tratamentul pe termen lung nu a demonstrat o îmbunătățire a evenimentelor cardiovasculare.

Schimbări pozitive în lipidele plasmatice au fost constatate în majoritatea studiilor dar în toate studiile li s-au permis pacienților să urmeze concomitent terapii pentru reducerea lipidelor.

3. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
Evaluări HTA internaționale		
HAS – BT 3	25	40
NICE/SMC – aviz cu restricții	15	
TOTAL PUNCTAJ	40 PUNCTE	

4. CONCLUZII

Întrucât DCI Pioglitazonum a obținut **40 de puncte** și 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, va fi **mutat pe sublista cu cel mai mic nivel de compensare** stabilit prin hotărâre a Guvernului.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

