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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAPAGLIFLOZINUM

INDICAŢIE: tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi

Data depunerii dosarului	**25.06.2024**
Număr dosar	**20510**

Recomandare: actualizare protocol terapeutic prin adăugarea unui segment populațional nou

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

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:

Forma farmaceutică	**comprimat filmat**
Concentraţie	10 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. din Alu/Alu x 30x1 compr. film. cutie cu blist. din Alu/Alu x 90 x 1 compr. film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat :

Mărimea ambalajului	***cutie cu 30 cp. film.***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	203,55
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6,78
Mărimea ambalajului	***cutie cu 90 cp. film.***
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	566.51
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6,29

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP:

Indicația terapeutică :

<u>Boală cronică de rinichi</u>

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

Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.

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.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) <45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste. Nu sunt disponibile date pentru copiii cu vârsta sub 10 ani.

Siguranța și eficacitatea dapagliflozin în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii cronice de rinichi la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Forxiga se poate administra pe cale orală, o dată pe zi, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC Forxiga 10 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică *„Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1 din OMS 861/2014 actualizat, respectiv : *„Criterii de adăugare a unei DCI compensate”,* pentru adăugarea unui nou segment populațional reprezentat de pacienții adulți cu **boală cronică de rinichi și un raport albumină urinară/creatinină urinară < 200 mg/g la indicația rambursată conform protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM din OMS/CNAS/564/499/2021 actualizat:**

“Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM

Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau funcției rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni și influențează starea de sănătate.

Boala cronică de rinichi are o prevalență mare la nivel global, inclusiv în România, estimată la peste 10% în populația generală și este asociată cu creșterea riscului renal (inițierea tratamentului substitutiv renal) și de mortalitate cardio-vasculară și generală.

De aceea, este o problemă de sănătate publică. Principalele cauze ale BCR sunt diabetul zaharat şi bolile vasculare ale rinichiului (hipertensiunea arterială).

Boala cronică de rinichi are o evoluţie caracterizată de creşterea stadială a riscului renal şi cardiovascular.

Gradul de risc este definit în funcţie de nivelul albuminuriei (evaluată prin raportul albumină/creatinină în urină (RACu), al ratei de filtrare glomerulară (RFGe) şi este influenţat în principal de cauza BCR. Evoluţia gradului de risc poate fi ameliorată prin diagnosticul precoce şi tratamentul cauzei, respectiv prin monitorizarea şi controlul presiunii arteriale, al albuminuriei şi al reducerii ratei de filtrare glomerulară (Figura 1).

				Categorii albuminurie (mg/g creatinină)		
				A1	*A2*	*A3*
				Normal sau uşor crescut	*Moderat crescută*	*Sever crescută*
				<30	*30 - 300*	*>300*
Categorii eRFG (mL/min)	*G1*	*Normal sau înalt*	*≥90*	*12*	*12*	*6*
	G2	*Puţin scăzut*	*60 - 89*	*12*	*12*	*6*
	G3a	*Puţin - moderat scăzut*	*45 - 59*	*12*	*6*	*4*
	G3b	*Moderat - sever*	*30 - 44*	*6*	*4*	*4*
	G4	*Sever scăzut*	*15 - 29*	*4*	*4*	*<3*
	G5	*Decompensare renală*	*<15*	*<3*	*<3*	*<3*
Risc mic		*G1 A1, G2 A1*				
Risc moderat		*G1 A2, G2 A2, G3a A1*				
Risc mare		*G1 A3, G2 A3, G3a A2, G3b A1*				
Risc foarte mare		*G3a A3, G3b A2, G3b-A3, G4 A1-A3, G5 A1-A3*				
****) Persoanele din categoriile G1 A1 şi G2 A1 şi factori de risc pentru BCR au risc mic de BCR, dar nu au BCR, dacă nu au indicatori ai unei afecţiuni a rinichiului: dezechilibre electrolitice sau acido-bazice sugestive pentru disfuncţii tubulare (de exemplu, acidoză tubulară renală), anomalii morfologice renale (de exemplu, polichistoză renală, leziuni constatate la biopsia renal) sau transplant renal***						

Figura 1. Categoriile de risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO 2012)[1]

Scopul tratamentului în Boala cronică de rinichi este reducerea simultan a riscului renal şi cardiovascular, prin scăderea declinului RFGe - cât mai aproape de 0.8 - 1 ml/min/1.7^3 m^2/an, a RACu - cât mai aproape de 300 mg/g - şi controlul presiunii arteriale (cât mai aproape de 120/80 mmHg). Până în anul 2015, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (iSRAA) - în baza studiilor RENAAL, IDNT şi REIN - erau tratamentul standard pentru pacienţii diabetici sau nu, cu Boală cronică de rinichi şi proteinurie.

Introducerea inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză tipul 2 (SGLT2) în tratamentul BCR a reprezentat adevărat progres, deoarece a permis reducerea simultană a riscului renal şi cardiovascular, semnificativ mai mult decât iSRAA. În acest sens, studiul DAPA-CKD ("The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality în Patients with CKD") a evaluat eficienţa dapagliflozinum comparativ cu placebo în asociere cu doze maxim tolerate de iSRAA la pacienţi cu RFGe între 25 şi 75 ml/min/1.73 m^2 şi RACu ≥ 200 mg/g şi ≤ 500 mg/g). Au fost înrolaţi 4304 pacienţi (67.5% cu diabet zaharat de tipul 2) şi a fost oprit prematur, după o perioadă medie urmărire de 2.4 ani, datorită eficienţei semnificative mai bune a dapagliflozinum. Evenimentul primar compus (reducere susţinută a RFGe ≥ 50%, iniţierea tratamentului substitutiv renal, deces de cauză renală sau cardio-vasculară) a fost înregistrat la 9.2% în grupul de tratament cu dapagliflozinum comparativ cu 14.5%, în grupul placebo (scăderea riscului cu 39%; HR, 0.61; 95%CI 0.51 la - 0.72). În plus, dapagliflozinum a redus RACu cu aproximativ 30% şi a ameliorat declinul anual al RFGe la -1.67 ± 0.11 comparativ cu -3.59 ± 0.11 ml/min/1.73 m^2 pe an).

O analiză a datelor "Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial" a evaluat efectul dapagliflozinum comparativ cu placebo asupra apariţiei şi progresiei BCR la pacienţi cu DZ (N= 17160, 1265 cu RFGe <60 ml/min per 1.73 m^2) şi afecţiuni cardio-vasculare constituite sau cu multipli factori de risc, utilizând parametrul pre-specificat secundar renal compus de evaluare: o scădere susţinută de cel puţin 40% a RFGe la mai puţin de 60 ml/min per 1.73 m^2, iniţierea tratamentului substitutiv renal (dializă timp de cel puţin 90 de zile sau transplant) sau deces de cauză renală. Riscul de a atinge parametrul renal compus a fost cu 47% mai mic [HR 0.53 (0.43 - 0.66); p< 0.0001], iar riscul de iniţiere a tratamentului substitutiv renal şi de deces de cauză renală a fost mai mic cu 49% [HR 0.41 (95% CI 0.20 – 0.82); p=0.012]. ***Important, efectul favorabil asupra rinichiului al dapagliflozinum nu a depins de nivelul RACu sau de al eRFG la includerea în studiu, nici de prezenţa afecţiunilor cardio-***

vasculare constituite**. **Aceste rezultate susţin efectul dapagliflozinum de a preveni instalarea BCR la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, justificând prescrierea, indiferent de nivelul albuminuriei.

I. Indicaţia terapeutică

Tratamentul pacienţilor adulţi cu boală cronică de rinichi

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Dapagliflozinum este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanţi ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată) şi care prezintă:

- ERFG între 25 şi 75 ml/min/1.73m² şi un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

Pacienţii cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care prezintă contraindicaţii sau intoleranţă la inhibitori ai SRAA, dar care prezintă:

*- **ERFG între 25 şi 75 ml/min/1.73m² şi un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).***

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- ERFG < 25 ml/minut la momentul iniţierii tratamentului;
- Sarcină şi alăptare;
- Infecţii active ale tractului urinar;
- Pacienţi cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă
- Pacienţi cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la excipienţi;
- Afecţiuni ereditare rare: intoleranţa la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză.

III. Tratament

Doze şi mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi, pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenţii chirurgicale majore sau afecţiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar.

Contraindicaţii

Dapagliflozinum este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienţilor cu Boală cronică de rinichi şi diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).

- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcţie de ERFG.

- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi iniţiat la pacienţii cu ERFG ≥25 ml/min/1,73 m². Din cauza experienţei clinice limitate, nu se recomandă iniţierea tratamentului la pacienţii cu ERFG <25 ml/min/1,73 m². Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt daca ERFG scade sub 25 ml/min/1.73 m² şi poate fi continuat până la momentul iniţierii unei terapii de substituţie a funcţiei renale (dializă sau transplant renal).

- Insuficienţă hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea unei doze iniţiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă.

- Dapagliflozinum se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidraţi de carbon care induce scăderea insulinei şi creşterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creşterea acizilor graşi liberi în plasmă şi, consecutiv, a corpilor cetonici. Deoarece riscul de ceto-acidoză euglicemică creşte în caz de post prelungit, afecţiuni medicale acute, intervenţii chirurgicale majore, pacienţii vor fi instructaţi ca în aceste situaţii să întrerupă temporar tratamentul şi să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum creşte natriureza şi eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu Boală cronică de rinichi şi risc de depleţie volemică şi/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situaţii care pot duce la depleţie volemică - afecţiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenţii chirurgicale majore, pregătire pentru investigaţii endoscopice sau imagistice - pacienţii vor fi instructaţi să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit şi

electroliţi serici) şi întreruperea temporară a administrării. Din acelaşi motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauţii.

- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum şi se va institui tratamentul specific.

- Dacă pacientul dezvoltă infecţii ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea şi momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparţin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii.

Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranţei şi eficacităţii terapeutice

Monitorizarea siguranţei şi eficienţei tratamentului se realizează în fiecare caz, în funcţie de parametri clinici şi de laborator.

Evaluare	***Obiective, criterii şi mijloace***	***Periodicitate, recomandări***
Siguranţă	*Date demografice*	*Iniţial*
	Examen clinic complet: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică. Dacă apare hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum, până la identificarea şi remedierea cauzei.	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	Pacienţii vor fi instructaţi să consulte de urgenţă medicul:	
	- În situaţii cu risc de Injurie acută a rinichiului (hipovolemie/hipotensiune) sau de ceto-acidoză euglicemică (hipoglicemie): boli acute febrile, vărsături şi diaree, intervenţii chirurgicale, pregătire pentru explorări imagistice sau endoscopice digestive;	
	- Când apar simptome sugestive pentru infecţii urinare;	
	- Când apar durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău (suspiciune de gangrenă Fournier);	
	- Când apar semne nespecifice sugestive pentru cetoacidoză euglicemică: greaţă, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzaţie de sete intensă, dificultate în respiraţie, confuzie, stare neobişnuită de oboseală sau somnolenţă. Pacienţii care prezintă aceste simptome trebuie evaluaţi imediat pentru ceto-acidoză euglicemică, indiferent de glicemie.	
	Funcţie renală (uree, creatinină şi acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)	*• La iniţierea tratamentului şi la 2 - 4 săptămâni, în funcţie de categoria de risc a BCR, pentru evalua amplitudinea scăderii iniţiale a ERFG.*
		• Înainte şi după un eveniment intercurent acut
		• La începerea unui tratament care poate avea un impact negativ asupra volemiei sau funcţiei renale (de exemplu, tratament diuretic).
		*• Monitorizarea ulterioară este stabilită în funcţie de gradul de risc al BCR (**Figura 1**)*
	Electroliţi serici (Na+, K+) şi echilibru acido-bazic (bicarbonat seric)	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	Metabolism glucidic, la pacienţii cu diabet zaharat (glicemie bazală şi postprandială, hemoglobină glicozilată)	*Iniţial şi ulterior periodic, în funcţie de pacient*
	Hemoglobină, hematocrit	*• Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
		• După un eveniment intercurent acut care poate reduce volemia (inclusiv introducerea sau modificarea dozelor de diuretic)

Eficacitate	*Funcţie renală (uree, creatinină şi acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)*	*Iniţial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcţie de categoria de risc a BCR (**Figura 1**)*
	RACu sau proteinurie/24 ore	
	Tensiune arterială (inclusiv în ortostatism)	
	Diureza	

Criterii pentru întreruperea tratamentului

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii, de către medicul specialist nefrolog (_**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare şi VI.)***

***Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranţei şi eficacităţii terapeutice**).*

IV. Prescriptori

Iniţierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de medii specialişti în nefrologie, conform protocolului terapeutic şi al ghidului în vigoare.

Continuarea tratamentului poate fi efectuată şi de către medicii specialişti în medicină internă şi medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Însă, dacă apar evenimente intercurente acute sau care impun precauţii în administrare, este necesară reevaluarea de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicaţiei de continuare, respectiv de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozinum.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui **segment populaţional nou**, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[…]*

Criteriile pentru adăudarea unui DCI compensat sunt redate în *Tabelul nr. 1* din OMS 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	***Criterii***	***Detalii***
1.	*Crearea adresabilităţii pentru pacienţi*	*Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianţa la tratament a unor categorii de pacienţi, segmente populaţionale sau stadii de boală.*
2.	*Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie*	*Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puţin trei state membre ale Uniunii Europene şi Marea Britanie şi menţinerea unei abordări unitare.*
3.	*Analiza de impact financiar*	*Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.*

Notă:

1. „Pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."

*2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru un **segment sau grup populaţional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul** nr. 1, iar pentru situaţia descrisa la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1."*

2.1. Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

Boala cronică de rinichi.

Boala cronică de rinichi (BCR) este o afecțiune gravă și progresivă, asociată cu boala cardiovasculară și cu risc crescut de evenimente precum insuficiența cardiacă, moarte prematură, progresie către stadiul terminal al bolii și nevoia de terapii de substituție a funcției renale.

La nivel global, cele mai frecvente cauze de BCR sunt reprezentate de diabet (42%), hipertensiune(18%) și glomerulonefrită de diferite etiologii (18%). Se estimează că aproximativ 1 din 10 persoane sau 800 de milioane de oameni din întreaga lume suferă de BCR. Prevalența globală a BCR stadiul 3 până la 5 (definită ca ERFG < 60 mL/min/1,73 m²) este estimată la 10,6%, iar estimările incidenței globale, prevalenței și mortalității BCR au crescut dramatic din anul 1990, efect determinat de creșterea populației, îmbătrânirea și prevalența crescută a diabetului zaharat și a hipertensiunii arteriale.

Ghidul KDIGO BCR 2024 clasifică BCR în 5 categorii, pe baza ratei de filtrare glomerulară (G1 la G5 cu G3 divizat în 3a și 3b). De asemenea, include stadializarea bazată pe trei niveluri de albuminurie (A1, A2 și A3), conform diagramei de mai jos:

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

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Verde: risc scăzut (dacă nu există alți markeri ai bolii renale, nu există BCR); Galben: risc moderat crescut; Portocaliu: risc ridicat; Roșu: risc foarte mare

Standardul de îngrijire pentru BCR la pacienții cu și fără diabet este reprezentat de reducerea riscului renal și cardiovascular prin scăderea declinului ERFG - cât mai aproape de 0.8 - 1 ml/min/1.7^3 m^2/an, a RACu - cât mai aproape de 300 mg/g - și controlul presiunii arteriale cât mai aproape de 120/80 mmHg.

Ghidul KDIGO 2024 face următoarele recomandări:

-dietă și un stil de viață adecvat ce presupun:

-activitate fizică de intensitate moderată pentru o durată cumulată de cel puțin 150 de minute pe săptămână sau la un nivel compatibil cu toleranța cardiovasculară și fizică;

-menținerea unui aport de proteine de 0,8 g/kg greutate corporală/zi la adulții cu BCR stadiile G3–G5;

- aportul de sodiu să fie < 2 g de sodiu pe zi (sau < 90 mmol de sodiu pe zi sau < 5 g clorură de sodiu pe zi);

-adulții cu TA ridicată și BCR să fie tratați cu obținerea unei tensiuni arteriale sistolice țintă (TAS) <120 mm Hg;

-menținerea unei valori țintă individualizată a HbA1c care variază de la < 6,5% până la < 8,0% la pacienții cu diabet și BCR netratați prin dializă.

- se recomandă începerea tratamentului cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (RASi) (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei [IECA] sau blocant al receptorilor angiotensinei II [BRA]) pentru persoanele cu BCR și albuminurie sever crescută (G1–G4, A3) fără diabet;

- este indicată începerea tratamentului cu RASi (IECA sau BRA) pentru persoanele cu BCR și albuminurie moderat crescută (G1–G4, A2) fără diabet;

- se recomandă începerea tratamentului cu RASi (IECA sau BRA) pentru persoanele cu BRC și albuminurie crescută moderat până la sever (G1–G4, A2 și A3) cu diabet;

- este indicată utilizarea un antagonist nesteroidian al receptorilor mineralocorticoizi cu beneficii renale sau cardiovasculare dovedite pentru adulții cu diabet zaharat de tip 2, ERFG > 25 ml/min/1,73 m², concentrație normală de potasiu seric și albuminurie (> 30 mg/g [> 3 mg/mmol]) în ciuda dozei maxime tolerate de inhibitor RAS. Aceștia sunt adecvați pentru adulții cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă un risc ridicat de progresie a BCR și de apariție a evenimentelor cardiovasculare, așa cum este demonstrat de albuminuria persistentă în ciuda altor terapii standard de îngrijire.
- se recomandă tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și BCR și un ERFG ≥ 20 ml/min/ 1,73 m² cu un inhibitor SGLT2;

- odată inițiat tratamentul cu un inhibitor SGLT2, tratamentul se continuă chiar dacă ERFG scade sub 20 ml/min/1,73 m², cu excepția cazului în care nu este tolerat sau se inițiază terapia de substituție renală;

- se renunță la administrarea inhibitorilor SGLT2 în perioadele de post prelungit, intervenții chirurgicale sau boli medicale critice (când pacienții pot prezenta un risc mai mare de cetoză).

- se recomandă ca adulții cu BCR să fie tratați un inhibitor SGLT-2 în următoarele condiții:
    - ERFG ≥ 20 ml/min/1,73 m² și raportul albumină-creatinină urinară RACu ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) sau
    - insuficiență cardiacă, indiferent de nivelul albuminuriei;
- inițierea tratamentului sau utilizarea unui inhibitor SGLT2 nu necesită modificarea frecvenței monitorizării BCR, iar scăderea reversibilă a ERFG la inițierea tratamentului nu este, în general, o indicație pentru întreruperea terapiei;
- **este indicată tratarea adulților cu ERFG între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și raportul RACu <200 mg/g (< 20 mg/mmol) cu un inhibitor SGLT2.**

Această recomandare se bazează pe potențialul tratamentului pe termen lung cu un SGLT2i la persoanele fără diabet care au RFG substanțial scăzută, pentru a reduce riscul de insuficiență renală. De asemenea există un beneficiu moderat al utilizării SGLT2i în ceea ce privește riscul de leziuni renale acute, deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic și spitalizare din orice cauză. De asemenea, SGLT2i reduc TA, nivelurile de acid

uric, supraîncărcarea volemică și riscul de hiperkaliemie gravă. Un pacient cu BCR și insuficiență cardiacă prezintă indicație clară pentru utilizarea SGLT2i pentru a reduce riscul de deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, indiferent de nivelul de albuminurie.

Mai multe studii clinice randomizate controlate cu placebo au demonstrat eficacitatea SGLT2i în ceea ce privește reducerea substanțială a riscului de progresie a bolii renale și de insuficiență renală la persoanele cu și fără BCR.

Pacienții adulți, fără diabet, cu BCR, cu un ERFG scăzut între 20–45 ml/min per 1,73 m² și niveluri scăzute de albuminurie (RACu < 200 mg/g) vor fi motivați să urmeze tratamentul cu SGLT2i pentru efectele benefice în ceea ce privește reducerea declinului ratei RFG, pentru maximizarea beneficiilor**. Pe termen lung, terapia cu SGLT2i ar putea generea întârzieri semnificative în ceea ce privește necesitatea terapiei de substituție renală**.

Studiile clinice la pacienții cu BCR au arătat că inhibitorii ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză reduc riscul de complicații cardiorenale, progresia BCR, spitalizările cu insuficiență cardiacă și deces, indiferent de starea diabetului.

Dapagliflozin a fost primul SGLT2i care a fost aprobat pentru utilizare la pacienți cu BCR, cu sau fără diabet de tip 2. Studiul care a evaluat efectul dapagliflozin asupra evoluției renale și mortalității cardiovasculare la pacienții cu boală cronică de rinichi (DAPA-CKD) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, internațional, multicentric, la pacienți cu boală cronică de rinichi (BCR) cu RFGe ≥ 25 și ≤ 75 ml/minut/1,73 m2 și albuminurie (RACU ≥ 200 și ≤ 5000 mg/g), realizat pentru a determina efectul dapagliflozin comparativ cu placebo, în asociere cu terapia standard de fond, asupra incidenței evenimentelor din cadrul obiectivului compus de reducerea persistentă ≥ 50% a RFG, boala renală în stadiu terminal (BRST) (definită prin valori persistente ale RFGe < 15 ml/minut/1,73 m², dializă cronică sau transplant renal) sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală. Din cei 4304 pacienți, 2152 au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg și 2152 la placebo și au fost urmăriți pe o perioadă mediană de 28,5 luni. Tratamentul a continuat dacă RFGe a scăzut la valori sub 25 ml/minut/1,73 m2 în timpul studiului și a putut fi continuat în cazurile care au necesitat dializă. **Studiul a fost oprit precoce din motive de eficacitate**, înainte de analiza planificată, pe baza unei recomandări din partea comitetului independent de monitorizare a datelor. Dapagliflozin a fost superior față de placebo în prevenția evenimentelor din obiectivul primar compus din reducerea susținută ≥ 50% a RFGe, progresia la boală renală în stadiu terminal sau decesul de cauză cardiovasculară sau renală. Evenimentul primar compus a fost înregistrat la 9.2% în grupul de tratament cu dapagliflozinum comparativ cu 14.5%, în grupul placebo (HR 0.61 (0,51-0,72); 95%CI).

Conform informațiilor prevăzute în EPAR în studiu au fost au fost incluși pacienții cu niveluri de albuminurie ≥ 200 mg/g. O limită inferioară a RACu de 200 mg/g de includere în studiul Dapa-CKD a fost convenită în cadrul unui aviz științific al EMA, pentru a selecta pacienții cu risc mai mare de a experimenta un eveniment asociat bolii

și nu datorită vreunei așteptări că dapagliflozin ar avea mai puțină eficacitate la pacienții fără albuminurie. Tratamentul cu dapagliflozin poate oferi un beneficiu potențial pentru pacienții cu BCR care nu au dezvoltat încă albuminurie, probabil într-o măsură mai mică.

În luna ianuarie 2024 a fost publicată o analiză a datelor programului de studiu observațional OPTIMISE-CKD, care a folosit date provenite din practica clinică curentă privind utilizarea dapagliflozinului în BCR și eficacitatea sa în rândul pacienților cu niveluri mai scăzute de albuminurie din SUA și Japonia.

Au fost utilizate date provenite de la pacienții cu BCR și raportul albumină-creatinină urinară < 200 mg/g care erau eligibili pentru tratamentul cu dapagliflozin 10 mg după aprobarea acestuia pentru tratamentul BCR. Aceste date sunt importante în ceea ce privește strategia terapeutică pentru pacienții cu raportul albumină-creatinină urinară < 200 mg/g și pacienții fără diabet de tip 2, pentru care datele din studiile clinice sunt limitate.

Baza de date de unde au fost extrase informațiile despre pacienți a cuprins un număr mare de pacienți la care s-a inițiat tratamentul cu dapaglifozin (n =20 407), cei mai mulți având BRC în stadiul 3-4. Cele mai frecvente comorbidități au fost reprezentate de diabet de tip 2, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare. **Pentru analiză a fost utilizat un eșantion mai redus de pacienți din cauza lipsei testării de rutină RACu în practica clinică**. Analiza a arătat că până la 58% dintre pacienții l-a care s-a inițiat tratamentul cu dapagliflozin și 75% dintre pacienții eligibili, dar netratați, nu au avut înregistrată valoarea RACu la momentul inițial. Un studiu observațional publicat recent referitor la pacienții adulți din SUA a arătat că doar 17,5% dintre pacienții cu risc de BCR au fost testați pentru albuminurie. Este de așteptat ca testarea RACu să fie efectuată mai des la pacienții cu albuminurie cunoscută sau suspectată, de exemplu la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

De asemenea subliniem faptul că raportul albumină urinară/creatinină urinară se dozează foarte rar și inconsecvent și în practica clinică din România și limitarea recomandării dapaglifozinului doar pacienților cu valori RACu > 200 mg/g și obligativitatea dozării acestui parametru este în neconcordanță cu standardele terapeutice actuale.

Rezultatele analizei au arătat că la pacienții cu RACu < 200 mg/g, inițierea tratamentului cu dapagliflozin 10 mg (n= 2972) a fost asociată cu o atenuare semnificativă clinic a declinului ERFG în comparație cu pacienții care nu au primit dapaglifozin (n=2972) cu o diferență mediană ERFG de 1,07 mL/min/1,73 m²/an (IC 95 %; 0.40, 1.74).

În grupul pacienților cu RACu < 200 mg/g și fără diabet de tip 2 (n=275 pentru grupul de pacienți care a primit dapaglifozin, n=275 pentru grupul de comparație care nu a primit dapaglifozin) diferența mediană ERFG a fost de 1,28 mL/min/1,73 m²/an (IC 95%;-1.56 până la 4.12). Pacienții din grupurile la care s-a inițiat tratamentul cu dapaglifozin au avut caracteristici asemănătoare cu cei din grupurile care nu au primit dapaglifozin în ceea ce

privește vârsta, sexul, rasa, indicele de masă corporală, etiologia bolii renale cronice, comorbiditățile, medicația primită, valoarea ERFG, valoarea RACu. Fiecare pacient la care s-a inițiat tratamentul cu dapagliflozin a fost comparat 1:1 cu un potențial comparator care nu a primit dapaglifozin și a avut cele mai apropiate caracteristici.

Este important de remarcat faptul că rezultatele obținute sunt asemănătoare cu cele obținute în studiul clinic DAPA-CKD care a stat la baza autorizării dapaglifozinului pentru tratamentul BCR, unde de la momentul inițial până la sfârșitul tratamentului, dapagliflozin, comparativ cu placebo, a încetinit declinul ERFG cu 0,95 ml/min per 1,73 m² pe an (IC 95%; 0.63, 1.27) în cohorta generală.

Aceste rezultate susţin eficacitatea dapagliflozinului la pacienții cu BRC și cu valoarea RACu < 200 mg/g.

O altă analiză a datelor studiului OPTIMISE-CKD ce a folosit datele pacienților din SUA fără diabet zaharat de tip 2, a analizat efectul tratamentul cu dapagliflozin la pacienții cu boală cronică de rinichi fără diabet, indiferent de nivelul albuminuriei. RACu la momentul inițial a fost clasificat ca normal/ușor crescut (0-29 mg/g), scăzut (30-200 mg/g) și ridicat (>200 mg/g). Din totalul de 1480 de pacienți, n = 796 au avut RACu scăzut și n = 684 au avut nivelul RACu ridicat. Au fost urmărite efectul asupra modificărilor ERFG, complicațiile cardiorenale și mortalitatea de orice cauză. După inițierea tratamentului cu dapagliflozin a fost observată o scădere acută a ERFG de 3 ml/min/1,73 m², urmată de o perioadă de platou în ambele grupuri. Declinul ERFG (IC de 95%) pentru pacienții cu RACu scăzut a fost de 0.79 mL/min/1,73 m² pe an (–0.59, 2.56) și 0,40 mL/min/1,73 m² per an (–0.46, 1.38) la pacienții cu RACu ridicat. Riscurile de complicații cardiorenale și mortalitatea de orice cauză au fost similare, cu HR 0,89 (95% IC, 0.66, 1.19) și respectiv 1,10 (95% IC 0,63, 1,92). **Beneficiile dapaglifozinului în ceea ce privește complicațiile cardiorenale și mortaliatea de orice cauză au fost similare în ambele grupuri indiferent de nivelul RACu**, ceea ce sugerează că **eficacitatea dapagliflozinului rezultată din studiile clinice se păstrează și în contextul practicii clinice, indiferent de nivelurile de albuminurie.**

O analiză post hoc a datelor studiului DECLARE TIMI-58 a evaluat efectele dapagliflozinului asupra declinului funcției renale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, concentrându-se pe populațiile cu risc renal scăzut. Studiul DECLARE TIMI-58 a inclus 17160 pacienți cu diabet zaharat și afecțiuni cardio-vasculare confirmate sau cu factori de risc cardiovascular. Obiectivul renal compus de evaluare a constat în scăderea susţinută de cel puţin 40% a ERFG la mai puţin de 60 ml/min per 1.73 m^2, iniţierea tratamentului substitutiv renal (dializă timp de cel puţin 90 de zile sau transplant) sau deces de cauză renală.

Din cei 17159 de participanți cu date disponibile privind valoarea ERFG la momentul inițial (un participant nu avea disponibilă la momentul inițial valoarea ERFG), 8162 (47,6%) au avut ERFG > 90 ml/min per 1,73 m² și 7732 (45,1%) au avut ERFG între 60 și 90 ml/min la 1,73 m² și 1265 (7,4%) participanți au avut ERFG mai mic de 60 ml/minpe 1,73 m².

La momentul inițial, 11644 (69,1%) din cei 16843 de pacienți cu date disponibile pentru valoarea RACu au avut normoalbuminurie (adică, < 30 mg/g), 4030 (23,9%) au avut microalbuminurie (adică, ≥ 30 până la ≤ 300 mg/g) și 1169 (6,9%) au avut macroalbuminurie (adică > 300 mg/g).

Analiza a arătat că tratamentul cu dapaglifozin a fost asociat cu reducerea obiectivului compus renal la toate categoriile de risc KDIGO, inclusiv o reducere a riscului cu 46% (95% IC, 23-62) la cei cu risc KDIGO inițial scăzut. Declinul ERFG a fost atenuat de tratamentul cu dapagliflozin în populația totală și în toate subgrupurile testate, inclusiv la pacienții cu risc renal inițial scăzut. Proporția pacienților care au prezentat o scădere rapidă sau severă a EGFR (≥ 3 sau ≥ 5 ml/min/1,73 m²/an) a fost mai mică în grupul tratat cu dapagliflozin față de grupul placebo. Rezultatele demonstrează o pierdere mai lentă a funcției renale la pacienții tratați cu dapagliflozin, comparativ cu placebo, chiar și la pacienții cu risc KDIGO scăzut, fără boală CV stabilită sau la cei cu risc renal foarte scăzut (RACu ≤ 15 mg/g și ERFG ≥ 90 ml/min/1,73 m²; P < 0,0001). **Acestea evidențiază rolul SGLT2i pentru prevenirea CKD, chiar și la pacienții cu markeri renali normali, fără dovezi de boală CV și sunt relevante din punct de vedere clinic pentru o mare parte a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 din întreaga lume.**

2.2 Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI DAPAGLIFLOZINUM este rambursat, pentru indicaţia de la punctul 1.9 pentru pacienții cu o valoare a raportului albumină urinară/creatinină urinară < 200 mg/g , în 11 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Ungaria, Slovenia, Bulgaria, Germania, Danemarca , Olanda, Grecia, Portugalia, Luxemburg, Suedia.

3. CONCLUZIE

Conform OMS OMS 861/2014 actualizat, medicamentul **cu DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC FORXIGA 10 mg comprimate filmate**, pentru indicația ***Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi, inclusiv pentru pacienții adulți cu un raport albumină urinară/creatinină urinară < 200 mg/g, întrunește criteriile de adăgare*** 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 asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI DAPAGLIFLOZINUM și DC FORXIGA 10 mg comprimate filmate, cu includerea în protocol a segmentului populațional reprezentat de pacienții cu boală cronică de rinichi care prezintă un raport albumină urinară/creatinină urinară < 200 mg/g** în indicația: „Forxiga este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi”.

Referinţe bibliografice:

1.RCP Forxiga ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240809163433/anx_163433_ro.pdf

2.Epar Forxiga Forxiga, INN-dapagliflozin (europa.eu)

3. Dapagliflozin Utilization in Chronic Kidney Disease and Its Real-World Effectiveness Among Patients with Lower Levels of Albuminuria in the USA and Japan - PMC (nih.gov)

4. Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial | Diabetes Care | American Diabetes Association (diabetesjournals.org)

5.Effects_of_dapagliflozin_on_development_and_progression_of_kidney_disease_in_patients_with_type_2_diabetes_an_analysis_from_the_DECLARETIMI_58_randomised_trial.pdf (rug.nl)

6. Dapagliflozin treatment of patients with chronic kidney disease without diabetes across different albuminuria levels (OPTIMISE-CKD) | Clinical Kidney Journal | Oxford Academic (oup.com)

Raport finalizat la data de 27.09.2024

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu