



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DAPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: *indicat la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2*

Data depunerii dosarului

06.05.2020

Numărul dosarului:

7293

Recomandare: adăugarea unor noi linii de tratament - (tripla terapie orală) asociat cu metformin și sulfoniluree



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dapagliflozinum

1.2. DC: Forxiga 10 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: A10BX09

1.4. Data eliberării APP: 12 noiembrie 2012

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blister din Alu/Alu perforat 30 x 1 comprimat filmat (unitate dozata) (3 ani)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Forxiga 10 mg comprimate filmate	203,04 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Forxiga 10 mg comprimate filmate	6,77 Lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP- Forxiga 10 mg comprimate filmate:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Forxiga este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.	Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi.	Tratament cronic.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Dapagliflozinum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P5: Programul național de diabet zaharat, poziția 36.

Condițiile de rambursare a medicamentului Dapagliflozinum ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„ I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu T2DM pentru ameliorarea controlului glicemic

tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- *în asociere cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător*

II. Doze și mod de administrare

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

III. Monitorizarea tratamentului



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

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Insuficiență renală. Eficacitatea dapagliflozin este dependentă de funcția renală, iar eficacitatea este redusă la pacienții care au insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Din grupul subiecților cu insuficiență renală moderată o proporție mai mare de subiecți tratați cu dapagliflozin a avut reacții adverse legate de creșterea concentrației plasmatice a creatininei, fosforului, hormonului paratiroidian și hipotensiune arterială, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2 - 4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub $ClCr < 60$ ml/min sau $RFGe < 60$ ml/min/1,73 m², tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

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

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



VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 pentru care este indicată administrarea triplei terapii dapagliflozin + metformin + sulfoniluree

Ghidurile internaționale¹ de tratament recomandă ca terapia farmacologică în diabetul zaharat de tip 2 să vizeze atât controlul glicemiei (menținerea nivelului optim al HbA1c raportat la vechimea bolii) cât și managementul factorilor de risc cardiovascular în scopul prevenirii sau întârzierii apariției complicațiilor și menținerii calității vieții.

Având în vedere complexitatea, evoluția progresivă a afecțiunii și necesitatea abordării integrate a factorilor de risc, ghidurile recomandă de asemenea monitorizarea regulată a eficacității tratamentului și reevaluarea schemei terapeutice, cu intensificarea tratamentului prin asocierea unui alt antidiabetic la pacienții care nu se mențin în ținta glicemică optimă.

Alegerea medicației asociate la metformin (recomandat pentru inițierea tratamentului) trebuie să aibă în vedere caracteristicile clinice ale pacientului, în special boala cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (boala coronariană ischemică, antecedente de accident cerebral ischemic sau arteriopatie periferică) și alte comorbidități precum insuficiența cardiacă cronică sau boala cronică de rinichi. Pacienții cu o durată mai lungă de evoluție a diabetului zaharat de tip 2, necesită frecvent utilizarea a mai mult de doi agenți hipoglicemianți pentru menținerea unui control glicemic corespunzător.

Dapagliflozinum, reprezentat al clasei inhibitori SGLT-2, cu mecanism particular de acțiune, a demonstrat eficiența în atingerea și menținerea controlului glicemic în diferite etape ale bolii (debut recent cât și evoluție îndelungată) ca tratament adjuvant, în dubla cât și în tripla asociere**, cu antidiabetice orale convenționale, metformin și sulfoniluree cât și cu insulina sau terapiile injectabile din clasa agoniștilor receptorilor GLP-1. Datele recente privind dapagliflozinum adăugat la terapia actuală de fond din studiul DECLARE-TIMI 58*** au demonstrat reducerea semnificativă a mortalității cardiovasculare și a spitalizarilor pentru insuficiența cardiacă (reducere relativă



de risc ~ 17%) precum și reducerea riscului de afectare renală la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată sau cu risc crescut de boală cardiovasculară. Rezultatele studiilor cu obiective cardiovasculare publicate în ultimii ani au schimbat recomandările ghidurilor de management al diabetului zaharat de tip 2 în sensul adăugării cât mai precoce în schema de tratament a inhibitorilor SGLT2 sau agoniștilor receptorilor GLP-1 cu beneficii cardiovasculare sau dovezi de reducere a progresiei bolii cronice renale demonstrate, în funcție de particularitățile clinice ale fiecarui pacient.

Este cunoscut în practica clinică a managementului diabetului de tip 2 faptul că este indicată terapia pentru scăderea valorilor glucozei când modificarea stilului de viață nu este suficientă. Dacă controlul glicemic este inadecvat cu monoterapie, o a doua și apoi o a treia terapie pot fi adăugate la tratament, concomitent cu modificarea stilului de viață. Sulfonilureele sunt utilizate în mod obișnuit ca terapie suplimentară pentru pacienții controlați inadecvat cu metformină⁴. Asociația Americană de Diabet și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului recomandă dubla terapie când nivelurile HbA 1c depășesc 9% (75 mmol / mol)⁵. Asociația Canadiană de Diabet recomandă dubla terapie când nivelul HbA 1c depășește 8,5% (69 mmol / mol)⁶. Inițial această abordare este adesea eficientă, dar lipsește durabilitatea în terapia combinată cu metformină și sulfoniluree. În ciuda unei îmbunătățiri inițiale a controlului glicemic în urma adăugării sulfonilureei la metformină, modificarea poate persista într-un ritm comparabil cu cel observat doar cu metformină^{7,8}. Dacă dubla terapie nu reușește să controleze în mod adecvat nivelurile de HbA 1c, Asociația Americană a Diabetului, Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului și Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici recomandă adăugarea triplei terapii ca o posibilă opțiune terapeutică^{5,9}. Aceasta ar putea include adăugarea unui analog GLP-1, un inhibitor dipeptidil peptidază-4 sau insulină bazală. Inhibitorii co-transportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) reprezintă o altă posibilitate ca supliment la dubla terapie. Inhibitorii SGLT2 nu depind de funcția celulelor β și pot fi folosiți în toate etapele bolii¹⁰.

Sunt disponibile puține informații care implică utilizarea concomitentă a trei medicamente antidiabetice orale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, deși s-a demonstrat că tiazolidindionele și inhibitorii dipeptidil peptidazei-4 sunt eficienți ca tratamente suplimentare la pacienții care nu sunt controlați adecvat cu metformină și sulfoniluree^{9, 11, 12}.

Evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat necorespunzător cu metformină și sulfoniluree a fost realizată în cadrul unui studiu multicentric, internațional, de faza III (NCT01392677, clinicaltrials.gov) desfășurat în 46 de centre din America de Nord (Canada) și 45 de centre din Europa (Republica Cehă, Germania, Polonia, Republica Slovacă și Spania) care au înrolat și randomizat pacienții. Studiul a constat într-o perioadă de screening de până la 3 săptămâni; o perioadă de 8 săptămâni, inițială cu placebo; și o perioadă de tratament dublu-orb, controlată cu placebo, de 24 de săptămâni. În perioada de tratament dublu orb, pacienții au fost evaluați de investigatori la săptămânile 4, 8, 16 și 24.⁷ Rezultatele prezentate indică faptul că terapia cu tripla asociere, respectiv dapagliflozin (10 mg/zi), metformină și sulfoniluree este o opțiune de tratament



adecvată pentru pacienții cu un control glicemic inadecvat al metforminei în asociere cu o sulfoniluree, cu beneficiile adăugate ale pierderii în greutate și reducerii TA. În concordanță cu alți inhibitori SGLT2, dapagliflozin a fost asociat cu o creștere a frecvenței infecțiilor genitale și creșteri ale colesterolului total, LDL și HDL, care pot necesita un control suplimentar al lipidelor. Sunt în curs studii suplimentare pentru a explora efectele expunerii pe termen mai lung la dapagliflozin. Dapagliflozin s-a dovedit a fi bine tolerat și eficient atunci când este administrat ca monoterapie sau în combinație cu alte medicamente antihiperglicemice¹⁴⁻¹⁹. Siguranța și eficacitatea dapagliflozinului ca parte a unei triple terapii cu metformin și sitagliptin au fost evaluate anterior¹¹. În plus, au fost efectuate analize preliminare pentru evaluarea dapagliflozinei în combinație cu metformină plus sulfoniluree (analize prestabilite fără teste de multiplicitate) și cu metformină plus insulină (analize post-hoc)¹⁹. Rezultatele au indicat că dapagliflozina a fost eficientă ca parte a unei triple terapii în îmbunătățirea controlului glicemic și reducerea greutății corporale în diabetul de tip 2. Acest studiu a evaluat siguranța și eficacitatea dapagliflozinului administrat ca parte a unei triple terapii la pacienții cu diabet de tip 2 și cu un control glicemic inadecvat cu metformină și sulfoniluree. La pacienții cu un control glicemic necorespunzător în terapie cu metformină plus o sulfoniluree, dapagliflozin a dus la o îmbunătățire semnificativă a controlului glicemic (reduceri de HbA_{1c} și FPG) și reducerea greutății corporale în comparație cu placebo. Rezultate similare au fost raportate cu alți inhibitori SGLT2 atunci când sunt administrați în asociere cu metformină și sulfoniluree^{20, 21}.

Diabetul de tip 2 este asociat cu un risc crescut de boli cardiovasculare²⁰, iar scăderea în greutate și reducerea TA asociate tratamentului cu dapagliflozin ar putea oferi un beneficiu cardiovascular semnificativ pacienților cu diabet de tip 2 controlat inadecvat cu regimurile lor antihiperglicemice actuale. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că efectele asupra parametrilor lipidici observați cu dapagliflozin în acest studiu (creșteri ale colesterolului total, colesterolului LDL și colesterolului HDL, dar nu există modificări semnificative ale raportului colesterolului LDL vs. HDL sau ale nivelurilor trigliceridelor) sunt în concordanță cu datele grupate în cadrul programului de fază 2b/3²¹.

Pacienții cu diabet de tip 2 au o susceptibilitate crescută la bacteriurie asimptomatică, infecții ale tractului urinar și infecții genitale²². O creștere a creșterii florei microbiologice la nivelul tractului genital nu ar fi neașteptată în condiții de glucozurie, cum ar fi indusă prin inhibarea reabsorbției glucozei, și, așa cum se observă cu toți inhibitorii SGLT2, dapagliflozina a fost asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor de infecție genitală. Acestea au o intensitate predominant ușoară până la moderată, au răspuns la tratamentul cu antibiotice și nu au dus la întreruperea studiului. Infecțiile tractului urinar au fost raportate la o frecvență similară în ambele grupuri și au fost, de asemenea, în primul rând ușoare până la moderate ca intensitate și au răspuns la tratamentul antimicrobian. Clinicienii care prescriu dapagliflozin trebuie să-și sfătuiască pacienții să raporteze orice simptome care sugerează infecții ale tractului genital sau urinar și să evalueze adecvarea pentru tratament.

Dapagliflozin are un risc intrinsec scăzut de hipoglicemie datorită modului său de acțiune independent de insulină. Cu toate acestea, poate exista un potențial de creștere al acestui risc atunci când este adăugat la terapiile



despre care se știe că provoacă hipoglicemie, cum ar fi sulfoniluree și insulină. În acest studiu, hipoglicemia a fost observată mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat dapagliflozin, comparativ cu placebo, atunci când s-a adăugat tratamentului preexistent cu metformină și sulfoniluree. O creștere a frecvenței evenimentelor hipoglicemice a fost observată și cu alți inhibitori SGLT2 atunci când a fost administrat în asociere cu metformină și sulfoniluree^{23, 24}. În practica clinică, atunci când se utilizează dapagliflozin la pacienții aflați deja în tratament cu sulfoniluree de fond, trebuie luată în considerare întreruperea sau reducerea titrării sulfonilureei la pacienții cu risc²⁵.

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (T2DM) și un control glicemic inadecvat la combinația de metformină (MET) și sulfoniluree (SU) au fost înrolați într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu o extensie de 28 de săptămâni. Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea eficacității și siguranței dapagliflozin într-un regim de triplă terapie comparativ cu placebo la pacienții controlați inadecvat cu MET și SU. Este de reținut faptul că în cadrul studiului pacienții au fost randomizați pentru a primi placebo (n = 108) sau dapagliflozin 10 mg / zi (n = 108) în plus față de MET și tratamentul SU. Aproximativ 87% dintre pacienți (n = 95) în ambele grupuri au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni. Grupurile de tratament au fost echilibrate în ceea ce privește datele demografice și caracteristicile inițiale legate de diabet. Chestionarul EuroQol în cinci dimensiuni (EQ-5D), chestionarul SHIELD-9 (WQ-9), chestionarul privind Impactul greutății asupra calității vieții-Lite (IWQOL-Lite) și chestionarul de satisfacție a tratamentului diabetului (DTSQ) au fost utilizate pentru evaluarea stării de sănătate și calității vieții legate de sănătate (HRQoL) la momentul inițial și în săptămâna 52. Pacienții cu dapagliflozin 10 mg + MET + SU (n = 108) au fost comparați cu pacienții tratați cu placebo + MET + SU (n = 108), folosind un model mixt cu măsuri repetate. Scorurile analitice vizuale EQ-5D, scorurile IWQOL-Lite și DTSQ s-au îmbunătățit în grupele dapagliflozin și placebo de la baseline până la săptămâna 52. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă între grupuri (p > 0,20). Scorurile indicelui EQ-5D au rămas aceleași de la momentul inițial până la săptămâna 52 pentru dapagliflozin și placebo (p = 0,54). O proporție mai mare din punct de vedere numeric din grupul cu dapagliflozin a raportat o îmbunătățire a tuturor celor nouă articole SHIELD WQ-9 comparativ cu placebo, iar diferența a fost semnificativă statistic pentru sănătatea fizică (p = 0,017). Peste 52 de săptămâni de tratament, pacienții și-au menținut starea de sănătate și HRQoL atunci când dapagliflozin a fost adăugat la tratament³.

2.2. Nivel de compensare similar

Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Dapagliflozinum este compensat în regim 100%, menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși

În programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P5: Programul național de diabet zaharat, poziția 36.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Dapagliflozinum este rambursat în 22 de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Polonia, Suedia, Spania, Slovacia, Slovenia și Ungaria.

1. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic al DCI Dapagliflozinum prin includerea în schemele de triplă terapie.

Referințe:

1. **Davies et al**, Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>; ADA Standards of medical care in diabetes *Diabetes Care* January 2019, vol 42, supl 1); **Dapagliflozin Improves Glycemic Control and Reduces Body Weight as Add-on Therapy to Metformin Plus Sulfonylurea: A 24-Week Randomized, Double-Blind Clinical Trial, *S Matthaei et al, Diabetes Care* 2015;38:365–372; Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes, *S Matthaei et al Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 1075–1084, 2015 *** Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *S D Wiviott et al N Engl J Med* 2019;380:347-57;
2. **Matthaei S, Bowering K, Rohwedder K, Grohl A, Parikh S**. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulfonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 365–372;
3. **S. Grandy C, Sternhufvud A, Ryden J, Sugg K, Rohwedder**, Patient-reported outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin in a triple-therapy regimen for 52 weeks *Diabetes Obesity & Metabolism* Volume: 18 Issue: 3 Pages: 306-309, DOI: 10.1111/dom.12604 Published: MAR 2016;
4. **Dodd AH, Colby MS, Boye KS, Fahlman C, Kim S, Briefel RR**. Abordarea tratamentului și controlul HbA1c în rândul adulților din SUA cu diabet zaharat tip 2: NHANES 1999-2004. *Curr Med Res Opin* 2009 ; 25 : 1605 - 1613 pmid: 19469695;
5. **Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, și colab.**; Asociația Americană a Diabetului (ADA) ; Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD). Managementul hiperglicemiei în diabetul de tip 2: o abordare centrată pe pacient: declarația de poziție a Asociației Americane a Diabetului (ADA) și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului (EASD)”. *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 1364 - 1379 pmid: 22517736;
6. **Harper W, Clement M, Goldenberg R, și colab**. Comitetul de experți al Asociației Canadiene a Diabetului privind practicile clinice. Managementul farmacologic al diabetului de tip 2 “. *Can J Diabetes* 2013 ; 37 (Supliment. 1) : S61 - S68 pmid: 24070965;
7. **Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR**. Controlul glicemic continuă să se deterioreze după adăugarea de sulfoniluree la metformină la pacienții cu diabet de tip 2. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 995 - 1000 pmid: 15855556;
8. **Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA**. Pierderea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cărora li s-a administrat inițial metformină, sulfoniluree sau monoterapie cu tiazolidindionă . *Farmacoterapie* 2007 ; 27 : 1102 - 1110 pmid: 17655510;



9. **Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Studiul Sitagliptin 035 Group.** Eficacitatea și siguranța inhibitorului dipeptidil peptidazei-4, sitagliptin, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat numai pe glicemipiridă sau pe glicemipiridă și metformină. *Diabetul zaharat Metab* 2007 ; 9 : 733 - 745 PMID: 17593236;
10. **Valentine V.** Rolul inhibării rinichiului și cotransportorului de sodiu-glucoză-2 în gestionarea diabetului. *Clin Diabetes* 2012 ; 30 : 151 – 155, Rezumat;
11. **Rosenstock J, Sugimoto D, Ciudat P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G.** Trilpa terapie în diabetul de tip 2: insulină glargină sau rosiglitazonă adăugată la terapia combinată de sulfoniluree plus metformină la pacienții fără insulină . *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 554 - 559 PMID: 16505505 Rezumat;
12. **Tran MT, Navar MD, Davidson MB.** Compararea efectelor glicemice ale rosiglitazonei și pioglitazonei în terapia orală triplă în diabetul de tip 2. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1395 - 1396 PMID: 16732030;
13. **Bailey CJ, JL brut, Pieters A, Bastien A, Lista JF.** Efectul dapagliflozinului la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care au un control glicemic inadecvat cu metformină: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Lancet* 2010 ; 375 : 2223 - 2233 PMID: 20609968;
14. **Bailey CJ , JL brut ,Hennicken D ,Iqbal N ,Mansfield TA ,Lista JF.** Dapagliflozin supliment la metformin în diabetul de tip 2 controlat inadecvat cu metformină: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo cu 102 săptămâni. *BMC Med* 2013; 11: 43 PMID: 23425012;
15. **Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, Lista JF.** Monoterapia cu Dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu control glicemic inadecvat prin dietă și exerciții fizice: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază 3. *Îngrijirea diabetului zaharat* 2010; 33 : 2217 - 2224 PMID: 20566676;
16. **Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, Lista JF.** Dapagliflozin, metformin XR sau ambele: farmacoterapie inițială pentru diabetul de tip 2, un studiu controlat randomizat. *Int J Clin Pract* 2012 ; 66 : 446 - 456 PMID: 22413962;
17. **Rosenstock J, Vico M, Wei L, Salsali A, Lista JF.** Efectele dapagliflozinei, un inhibitor SGLT2, asupra HbA (1c), a greutateii corporale și a riscului de hipoglicemie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat în monoterapie cu pioglitazonă . *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 1473 - 1478 PMID: 22446170, Rezumat;
18. **JP Wilding ,Woo V ,Rohwedder K ,Sugg J ,Parikh S;** Grupul de studiu Dapagliflozin 006. Dapagliflozin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care primesc doze mari de insulină: eficacitate și siguranță peste 2 ani. *Diabetes Obes Metab* 2014 ; 16 : 124 - 136 PMID: 23911013;
19. **Jabbour S, Hardy E, DeBruin T, și colab.** Dapagliflozin ca parte a terapiei combinate triple ajută la reducerea HbA1c și a greutateii corporale la pacienții cu diabet de tip 2 (Rezumat). *Diabet* 2013;
20. **Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, și colab.,;** EMPA-REG METSU Investigatori de încercare. Empagliflozin ca supliment la metformină plus sulfoniluree la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3396 - 3404 PMID: 23963895 Rezumat;
21. **JP Wilding, Charpentier G, Hollander P, și colab.** Eficacitatea și siguranța canagliflozinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat necorespunzător cu metformină și sulfoniluree: un studiu randomizat. *Int J Clin Pract* 2013 ; 67 : 1267 - 1282 PMID: 24118688
22. **Hardy E, Ptaszynska A, DeBruin T, Johnsson E, Parikh S, List J.** Efectele Dapagliflozin asupra profilului lipidic al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 (Rezumat). *Diabet* 2013; 62 (Supliment. 1): A310;
23. **Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, și colab.,;** EMPA-REG METSU Investigatori de încercare. Empagliflozin ca supliment la metformină plus sulfoniluree la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3396 - 3404 PMID: 23963895 Rezumat;
24. **JP Wilding, Charpentier G, Hollander P, și colab.** Eficacitatea și siguranța canagliflozinei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat necorespunzător cu metformină și sulfoniluree: un studiu randomizat. *Int J Clin Pract* 2013 ; 67 : 1267 - 1282 PMID: 24118688;
25. **Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, Lista J, Parikh S.** Infecții ale tractului genital și urinar în diabet: impactul glucozuriei induse farmacologic . *Diabetes Res Clin Pract* 2014 ; 103 : 373 - 381 PMID: 24529566;

Raport finalizat la data de: 24.09.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu