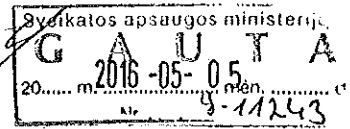


E. Rodulys

2016-05-05



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2016-05-05

Nr. (118) AR-5.15

I 2015-12-04

Nr. (1.2.10.3-25)10-10996

DĖL VAISTINIO PREPARATO FORXIGA (DAPAGLIFLOZINAS) PIRMINIO
VERTINIMO IŠVADOS

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) įvertino persiūtą UAB „AstraZeneca Lietuva“ (toliau – Pareiškėjas) 2015 m. lapkričio 30 d. raštą Nr. 4-76/2015, kuriame Pareiškėjas nesutiko su nustatyta vaistinio preparato Forxiga terapine verte ir pateikė savo argumentus ir papildomos medžiagos (*Goring S et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 433-442; Phug OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303: 1410-1418; Matthaai S et al. 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*).

Šios naujai pateiktos medžiagos vertinimas buvo atidėtas dėl 2015 m. birželio mėn. Europos Komisijos inicijuotos kreipimosi procedūros pagal Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį, kuri įpareigojo Europos vaistų agentūros (toliau – Agentūra) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą įvertinti diabetinės ketoacidozės riziką vartojant SGLT2 inhibitorius (empaglifloziną, dapaglifloziną ir kanaglifloziną), jos įtaką naudai ir rizikai santykiui ir pateikti rizikos mažinimo priemones. Agentūra, įvertinusi visus duomenis, 2016 m. vasario 26 d. patvirtino, kad diabetinė ketoacidozė gali ištikti pacientus, vartojančius SGLT2 inhibitorių, net ir esant normaliai glikemijai. Ši reakcija yra reta, ji gali pasireikšti 1 iš 1000 vaistą vartojusių pacientų. Buvo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės ir jų įgyvendinimo terminai. Agentūra konstatavo, kad ši saugumo informacija nekeičia šių vaistų naudai ir rizikos santykį.

Tarnybos nuomone, šios kreipimosi procedūros išvados dapagliflozino terapinei naudai esminės reikšmės neturi.

Toliau pateikiamas papildomos medžiagos vertinimas:

1. *Goring S et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 433-442.*

Šiame straipsnyje įrodymai iš randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų buvo naudojami netiesioginiai įvertinti dapagliflozino poveikį lyginant su kitais antidiabetiniais vaistais po vienerių gydymo metų.

Tyrimas pateikė išvadą, kad dapagliflozinas užtikrina panašią HbA_{1c} kontrolę po vienerių metų, panašią ar mažesnę hipoglikemijos riziką bei didesnę kūno svorio sumažėjimą, kai vartojamas su metforminu, lyginant su DPP-4 inhibitoriais, tiazolidindionais ir sulfonilšlapalo dariniais.

2. *Phug OJ et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303: 1410-1418.*

Šis tyrimas – tai sisteminė atliktų tyrimų apžvalga su mišriu palyginimu (tiesioginiu ir netiesioginiu). Tyrimas įtraukė 27 randomizuotus kontroliuojamus tyrimus. Tyrimo analizė parodė, kad skirtingų grupių vaistai panašiai sumažina HbA_{1c} lyginant su placebo. Gydytas tiazolidindionais, sulfonilšlapalo dariniais ir glinidais buvo susijęs su svorio padidėjimu (1,77-2,08 kg), o gydymas į gliukagoną panašaus peptido-1 analogais, α-gliukozidazės inhibitoriais ir dipeptidil peptidazės-4 inhibitoriais – su svorio sumažėjimu arba stabilium svoriu.

Šiame tyrime dapagliflozinas ir kiti SGLT2 inhibitoriai šiame tyrime nenagrinėti.

3. *Matthaei S et al. 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.*

Šis tyrimas jau buvo vertintas pirminio tyrimo metu.

Tai buvo 24 sav. trukmės randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, lygiagrečių grupių 3b fazės tyrimas, kuriuo buvo siekiama įvertinti dapagliflozino poveikį glikemijos ir kūno svorio kontrolei, vartojant kartu su metformino ir sulfonilšlapalo deriniu pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Tyrimas turėjo 3 laikotarpius: 3 sav. atrankos, 8 sav. viengubai aklą placebo ir 24 sav. dvigubai aklą placebo kontroliuojamą. Pacientai buvo randomizuoti į dvi grupes: dapagliflozino 10 mg/d (n=108) ir placebo (n=108). Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurie bent 8 sav. buvo gydyti metformino ir sulfonilšlapalo darinio pastovių dozių deriniu (metformino ≥ 1500 mg/d ir $\geq \frac{1}{2}$ maksimalios sulfonilšlapalo dozės) ir kuriems nepavyko kontroliuoti gliuko hemoglobino kiekio (HbA_{1c} nuo 7 % iki 10,5 %). Vidutinis pacientų amžius buvo 61 m., dauguma sergantys kardiovaskulinėmis ligomis ir vartojantys antihipertenzinius vaistus (daugiausia angiotenzino receptorių inhibitorius ir/ar angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA_{1c} pokytis po 24-ų sav. nuo tyrimo pradžios. Antrinės vertinamosios baigtys buvo gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius, kūno masės (pokytis, pacientų dalis, po 24 sav. pasiekusi terapinį glikeminį atsaką (HbA_{1c} <7%) , sistolinio kraujospūdžio pokytis po 8 sav. nuo tyrimo pradžios ir lipidų koncentracija kraujyje nevalgius.

Po 24 sav. HbA_{1c} koncentracija statistiškai patikimai daugiau sumažėjo dapagliflozino grupėje lyginant su placebo grupe (-0,86% vs. -0,17%). Dapagliflozino grupėje statistiškai patikimai daugiau pacientų pasiekė terapinį glikeminį atsaką lyginant su placebo grupe (31,8% vs 11,1%). Gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius sumažėjimas buvo didesnis nei placebo grupėje (vidutinis skirtumas tarp grupių: -1,86 mmol/l; p<0,0001). Dapagliflozino grupės pacientų svoris sumažėjo labiau nei placebo grupės (vidutinis skirtumas tarp grupių: -2,1 kg; p<0,0001). Sistolinis kraujospūdis dapagliflozino grupėje sumažėjo labiau nei placebo (vidutinis skirtumas: -3,8 mmHg; p=0,025). Dapagliflozino grupėje stebėtas bendrojo cholesterolio (+6,4 mmol/l; p=0,0091), MTL (+5,6 mmol/l, p=0,003), ir DTL (+2,1 mmol/l, p=0,0172) koncentracijos padidėjimas, placebo grupėje visų koncentracija sumažėjo.

Pareiškėjo papildomai pateiktoje medžiagoje naujos informacijos apie ilgalaikį dapagliflozino efektyvumą ir saugumą lyginant su kitais, jau kompensuojamais antidiabetiniais vaistais nėra.

Vienas pateiktų tyrimų jau buvo nagrinėtas ir vertintas pirminio vertinimo metu. Kitas pateiktas tyrimas – sisteminė analizė – publikuotas 2010 metais neįtraukė klinikinių SGLT2 inhibitorių tyrimų. Trečiasis tyrimas – tinklo metaanalizė – pateikė išvadą, kad dapagliflozinas po

