

E. Poškutė  
D. Kocius  
2015 09 16



PASTU NEBUS SIUNČIAMA

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2015-09-15 Nr. 11812R6-310  
I Nr.

SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

**FORXIGA** (dapagliflozinas), 10 mg plėvele dengtos tabletės.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Forxiga skiriama suaugusių 18 metų ir vyresnių pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei pagerinti.

*Monoterapija*

Kai vien dieta ir fizinis krūvis pacientams, kuriems gydymas metforminu laikomas netinkamu dėl netoleravimo, neužtikrina reikiamos glikemijos kontrolės.

*Papildomas kombinuotas gydymas*

Kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną, kai pastarieji kartu su dieta ir fiziniu krūviu reikiamos glikemijos kontrolės neužtikrina.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

2-o tipo cukrinis diabetas (E11).

## 1.4. Siūdomi apribojimai

- Skiriant kaip trečią vaistą cukriniam diabetui gydyti, jei ne trumpesniu nei 3 mėn. cukrinio diabeto gydymo kursu dviem vaistais maksimaliomis toleruojamomis dozėmis nepasiekta norimo tikslo, t. y. HbA<sub>1c</sub> yra 7,0 proc. arba daugiau;
- Skiriant kombinuotoje terapijoje su sulfonilkarbamido preparatais, kai netoleruojamas metforminas arba yra jo vartojimo kontraindikacijos ir kai, skiriant vieną sulfonilkarbamidą, norimas efektas nepasiekiamas;
- skiriant kombinuotoje terapijoje su metforminu, kai netoleruojami sulfonilkarbamidai arba yra jų vartojimo kontraindikacijos ir kai, skiriant vieną metforminą, norimas efektas nepasiekiamas;

## 2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

## 2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė: vaistai nuo cukrinio diabeto, kiti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistai, išskyrus insulinus, ATC kodas- A10BX09.

Veikimo mechanizmas

Dapagliflozinum yra stiprus, selektyvus ir laikinai veikiantis natrio ir gliukozės antrojo vienakrypčio nešiklio (SGLT2) inhibitorius.

Dozavimas

Rekomenduojama dapagliflozino dozė monoterapijai ir papildomam gydymui kartu su kitais gliukozės koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, įskaitant insuliną – 10 mg 1 kartą per parą.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziskai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

2.3. Dapagliflozinas – nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu 2 tipo cukriniam diabetui gydyti Šiuo metu nagrinėjamas kitas vaistinis preparatas (empagliflozinas), priklausantis tai pačiai ATC grupei.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- *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.*

- *Strojek K, Yoon KH, Hruby V, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes, Obesity Metabolism 2011; 13: 928–938.*
- *Bailey C, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223–33;*
- *Bailey C, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. BMC Medicine 2013, 11:43.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek turimų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Baltų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
1. Matthaei	1	1		1			1	4
2. Strojek.	1			1			1	3
3. Bailey (2010)	1	1		1			1	4
4. Bailey (2013)	1	1		1			1	4

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai įvertinti pateiktos 4 randomizuotų, dvigubai aklių, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų publikacijos. Pareiškėjas nurodė Matthaei straipsnį kaip pagrindinį, turintį tiesioginį poveikį sprendimui.

#### *Matthaei et al. (2015)*

Tai 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 sulfonišlapalo deriniu pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Tyrimas turėjo 3 laikotarpius: 3 sav. atrankos, 8 sav. viengubai aklių placebo ir 24 sav. dvigubai aklių 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 sulfonišlapalo darinio pastovių dozių deriniu (metformino  $\geq 1500$  mg/d ir  $\geq 1/2$  maksimalios sulfonišlapalo 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-ių 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<sub>1c</sub> koncentracija statistiškai patikimai daugiau sumažėjo dapagliflozino grupėje lyginant su placebo grupe (-0,86% vs. -0,17%). Dapagliflozino grupėje statistiškai patikimai daugiau pacientų pasiekė terapinį glikeminių 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.

*Strojeket et al. (2011)*

Randomizuotas, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 3-ios fazės, lygiagrečių grupių tyrimas, kuriame vertintas dapagliflozino, papildomai pridėto prie glimepirido monoterapijos, efektyvumas ir saugumas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems glikemijos kontrolės nepavyko pasiekti vartojant glimepiridą. Po randomizacijos sudarytos 4 pacientų grupės: glimepiridas+placebas (n=145) ir trys grupės glimepiridas+dapagliflozinas, kurios skyrėsi dapagliflozino doze (2,5 mg (n=154); 5 mg (n=142); 10 mg (n=151). Tyrime dalyvavo ne jaunesni nei 18 m. pacientai, sergantys nepakankamai kontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu (HbA<sub>1c</sub> nuo 7 % iki 10 %), ne trumpiau nei 8 sav. gydyti sulfonilkarbamido dariniu (bent pusė maksimalios rekomenduojamos dozės). Tyrimo trukmė 24 savaitės, po kurių buvo vertinti rezultatai. Pirminė vertinamoji baigtis buvo HbA<sub>1c</sub> koncentracijos pokytis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo kūno svorio skirtumas, gliukozės koncentracija kraujyje po gliukozės toleravimo testo), pacientų, pasiekusių glikeminių terapinį atsaką (HbA<sub>1c</sub><7%) dalis, pacientų su pradiniu KMI≥27 kg/m<sup>2</sup> svorio pokytis bei gliukozės koncentracijos plazmoje nevalgius pokytis.

Visose dapagliflozino grupėse palyginus su placebo statistiškai patikimai sumažėjo vidutinė HbA<sub>1c</sub> koncentracija (placebo [-0,13 %]; 2,5 mg [-0,58 %], 5 mg [-0,63 %], 10 mg [-0,82 %]). Stebėtas nuo dozės priklausomas efektyvumas.

Dapagliflozino 5 mg ir 10 mg grupėse svoris statistiškai patikimai sumažėjo, atitinkamai -1,56 kg ir -2,26 kg. Terapinis glikeminis atsakas buvo pasiektas 5 mg ir 10 mg grupėse (atitinkamai 30,3 %, p<0,0001 ir 31,7 % p<0,0001). Gliukozės koncentracija po gliukozės toleravimo testo statistiškai patikimai sumažėjo 5 mg (-1,78 mmol/l) ir 10 mg (-1,94 mmol/l) grupėse, palyginus su placebo (-0,33 mmol/l). Gliukozės koncentracija nevalgius patikimai sumažėjo 5 mg (-1,18 mmol/l) ir 10 mg (-1,58 mmol/l) grupėse, palyginus su placebo (-0,11 mmol/l).

*Bailey et al. (2010)*

Randomizuotas, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas, 3-ios fazės tyrimas, vertinantis dapagliflozino efektą pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, nepavykstant pasiekti glikemijos kontrolės metforminu. Tyrimo trukmė 24 mėn. Atrinkti pacientai 18-77 m., sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, turintys HbA<sub>1c</sub> >7-10 %, C-baltymo koncentracija ≥0,34 nmol/l, KMI <45 kg/m<sup>2</sup>, ir bent 8 savaites vartoję pastovią metformino dozę (≥1500 mg/d). Pacientai randomizuoti į 4 grupes: placebo (n=137) ir tris dapagliflozino grupes: 2,5 mg (n=137); 5 mg (n=137) ir 10 mg (n=135).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA<sub>1c</sub> pokytis po 24-ių sav. nuo tyrimo pradžios. Antrinės vertinamosios baigtys buvo gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius po 24 sav. ir po 1 sav., kūno svorio pokytis, pacientų, pasiekusių glikeminių terapinį atsaką (HbA<sub>1c</sub> <7 %) dalis.

Dapagliflozino grupėje stebėtas nuo dozės priklausomas vidutinės HbA<sub>1c</sub> koncentracijos sumažėjimas: 2,5 mg (-0,67 %), 5 mg (-0,70 %), 10 mg (-0,84 %), palyginus su -0,30 %, placebo grupėje. Didelis terapinis glikeminis atsakas buvo pasiektas dapagliflozino grupėse (33-40,6 %) palyginus su placebo (25,9 %), tačiau statistiškai reikšmingas pokytis buvo tik 5 mg ir 10 mg dozių grupėse. Gliukozės koncentracija nevalgius po 24 sav. statistiškai patikimai buvo mažesnė visose

dapagliflozino grupėse (-0,99 iki -1,3 mmol/l) palyginus su placebo (-0,33 mmol/l). Dapagliflozino grupėse buvo statistiškai daugiau pacientų, kurių kūno svoris sumažėjo >5 %: 2,5 mg - 18,1 %, 5 mg - 19,5 %, 10 mg - 22,1 %.

*Bailey et al. (2013)*

Randomizuotas, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamas, 3-ios fazės tyrimas. Bailey 2010 tyrimo 102 savaitių pratęsimas. Tyrime dalyvavo 546 pacientai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo HbA<sub>1c</sub> pokytis praėjus 102 savaitėms po Bailey 2010 tyrimo pabaigos. Antrinės vertinamosios baigtys: gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius ir kūno svorio pokytis.

Dapagliflozino grupėje stebėtas nuo dozės priklausomas vidutinės HbA<sub>1c</sub> koncentracijos sumažėjimas: 2,5 mg (-0,48 %), 5 mg (-0,58 %), 10 mg (-0,78 %), placebo grupėje padidėjo +0,02 %. Statistiškai reikšmingas gliukozės koncentracijos kraujyje nevalgius sumažėjimas buvo 5 mg ir 10 mg dozių grupėse, atitinkamai (-1,47 mmol/l) ir (-1,36 mmol/l), palyginus su placebo (-0,58 mmol/l).

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

*Matthaei et al. (2015)*

Abiejose tiriamųjų grupėse nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo panašus (dapagliflozinas 48,6 %: placebo 51,4 %). Dauguma reakcijų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Dapagliflozino grupėje pasireiškė daugiau hipoglikemijos epizodų (12,8 % vs 3,7 %, p=0,024), tačiau sunkių epizodų nebuvo. Dapagliflozino grupėje buvo dažnesnės lytinių takų infekcijos (5,5 % vs 0 %, p=0,029), tačiau gydymo nutraukti neprireikė.

*Strojek et al. (2011)*

Hipoglikemijos epizodai buvo dažnesni dapagliflozino grupėse (6,9-7,9 %) palyginus su placebo (4,8 %). Dapagliflozino saugumas ir toleravimas buvo panašus į placebo grupės. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dapagliflozino grupėse buvo dažniau nei placebo grupėje: didžiausias dažnis 2,5 mg dozės grupėje (7,1 %) palyginus su placebo (4,8 %). Nepageidaujamų poveikių, dėl kurių pacientai pasitraukė iš tyrimo dažnis dapagliflozino ir placebo grupėse buvo panašus.

*Bailey et al. (2010)*

Hipoglikemijos simptomų dažnis dapagliflozino ir placebo grupėse statistiškai nesiskyrė, visi buvo lengvi ir nereikalavo skubios pagalbos. Dapagliflozino grupėse stebėtas didesnis lytinių takų infekcijų dažnis (8-13 %) palyginus su placebo (5 %), visi atvejai buvo lengvo ar vidutinio sunkumo. Skirtumo tarp rimtų nepageidaujamų reakcijų dažnio ar nepageidaujamų reakcijų, lėmusių pasitraukimą iš tyrimo, dapagliflozino ir placebo grupėse nebuvo.

*Bailey et al. (2013)*

Hipoglikemijos epizodai buvo reti ir nesunkūs, dažnis panašus visose grupėse, įskaitant placebo. Pacientų, patyrusių bent vieną sunkią nepageidaujamą reakciją dažniai taip pat buvo panašūs visose grupėse, įskaitant placebo. Lytinių takų infekcijos pasireiškė dažniau dapagliflozino grupėse (11,7-14,6 %) palyginus su placebo (5,1 %), 1 pacientas 5 mg dozės grupėje dėl to pasitraukė iš tyrimo. Šlapimo takų infekcijų dažnis buvo didesnis dapagliflozino grupėse (8-13,3 %) palyginus su placebo (8 %).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau	3 □

kompensuojamam gydymui	
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input checked="" type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lėtinės ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

#### 4. Išvada

Terapinė vertė: 10 balų.

Dapagliflozinas yra grįžtamas, stiprus ir selektyvus, konkurencinis natrio-gliukozės vienakrypčio nešiklio 2 (SGLT2) inhibitorius. Jis slopina gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Dapagliflozinas priklauso naujai vaistų grupei su nauju veikimo mechanizmu 2 tipo cukriniam diabetui gydyti.

Visuose vertinimui pateiktuose klinikiniuose tyrimuose dapagliflozino buvo vartota papildomai su kitais vaistais nuo diabeto (metforminu, glimepiridu bei metformino ir sulfanilslapalo darinio deriniu), o efektyvumas buvo lyginamas su placebo. Dapagliflozino efektyvumas nebuvo lygintas su kitų antidiabetinių vaistų efektyvumu. Įvertinus turimus duomenis, galima teigti, kad vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda.

Viršininkas



Gintautas Barcys

M. Kobzevaitė, tel: 8 5 212 4059; el.p. MartaKobzevaite@vvkt.lt

J. Gulbinovič, tel: 8 673 06653; el.p. JolantaGulbinovic@vvkt.lt