



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: *Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică*

Data depunerii dosarului

28.10.2022

Numărul dosarului

15603

Recomandare: adăugare de segment populațional





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Empagliflozinum
- 1.2. DC: Jardiance 10 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: A10BK03
- 1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 3 martie 2022
- 1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania
- 1.6. Tip DCI: cunoscută
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| | |
|-----------------------|--|
| Forma farmaceutică | comprimat filmat |
| Concentrație | 10 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | cutie cu blist. perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 90 x 1 compr. film |

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 19.05.2023

| | |
|--|------------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 645,38 lei |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 7,17 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Jardiance

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului |
|--|--|---|
| Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică. | Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu sau fără diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFG de 20 ml/minut și 1,73 m ² sau a ClCr de 20 ml/minut. | Durata medie a tratamentului nu este specificată. |

Alte informații din RCP Jardiance: Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu sau fără diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFG de 20 ml/minut și 1,73 m² sau a ClCr de 20 ml/minut.

PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Empagliflozinum pentru indicația „Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică.,” a solicitat aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

2. SITUAȚIA ACTUALĂ PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI CU DCI EMPAGLIFLOZINUM PENTRU TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACE

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, în SUBLISTA C care cuprinde „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,, la SECȚIUNEA C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,, la litera G1 „Insuficiența cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA),, este menționat medicamentul cu DCI Empagliflozinum la poziția 18. Medicamentul are alocată adnotarea „**,, corespunzătoare terapilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

În acest context, amintim că în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 16.03.2023, a fost inclus în protocolul corespunzător DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ medicamentul cu DCI Empagliflozinum.

Amintim care este protocolul terapeutic aprobat pentru DCI Empagliflozinum.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): DCI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere (cumulativ):

- pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II - IV NYHA), după stabilizarea hemodinamică;
- pacienți cu fracție de ejeție redusă (fracția de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac).

Se poate recomanda dapagliflozinum/empagliflozinum doar ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei (ARB) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei combinat cu un inhibitor al neprilizinei (ARNI), un betablocant, și un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

2. Criterii de excludere:

- pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru dapagliflozinum)
- pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru empagliflozinum)



- Diabet zaharat tip I
- vârsta sub 18 ani
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
- TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozin

III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:

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

IV. Contraindicații importante:

Dapagliflozinum/empagliflozinum este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcina sau alăptare;
- În caz de intervenție chirurgicală majoră.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.

- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum/empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m² sau în dializa. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m² sau în dializa.

- 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 pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- Vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum/empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum/empagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum/empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurrente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurare a tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a. Siguranța tratamentului

- Clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică.



- *Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum/empagliflozinum.*

b. Eficiența tratamentului

- *Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei*

- *Paraclinic: BNP/NT-proBNP, se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual.*

Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicina internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.,,

3. CREAREA ADRESABILITĂȚII PENTRU PACIENȚI

Medicamentul cu DCI Empagliflozinum a fost autorizat în data de 3 martie 2022 de către Comisia Europeană ca tratament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, indiferent de nivelul fracției de ejejecție.

Amintim că la data de 17 iunie 2021 Comisia Europeană a autorizat medicamentul cu DCI Empagliflozinum pentru indicația: „*Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică, cu fracție de ejejecție redusă.,,*”

Dovezile clinice care a stat la baza actualizării indicației terapeutice aprobate în 2021 a medicamentului cu DCI Empagliflozinum au provenit din studiul cu protocol EMPEROR-Preserved și nr. 1245.110, studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat care a inclus un număr de 5988 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa NYHA II-IV) și fracție de ejejecție păstrată (FEVS >40%) care a evaluat siguranța și eficacitatea medicamentului empagliflozin administrat în doză de 10 mg o dată pe zi, ca terapie asociată la tratamentul standard.

Obiectivul studiului a fost demonstrarea superiorității medicamentului empagliflozin în doză de 10 mg versus placebo în reducerea riscului de spitalizare datorită insuficienței cardiace și a decesului de cauză cardiacă.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de timpul până la apariția primului eveniment reprezentat fie de decesul de cauză cardiovasculară (CV) fie de spitalizare pentru insuficiența cardiacă (SIC).

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- primul eveniment și evenimentul recurent care au determinat spitalizarea pentru insuficiență cardiacă;
- rata de filtrare glomerulară încetinită sau modificată față de valoarea inițială care a fost obținută la includerea în studiu.

Principalele criterii de includere în studiu a pacienților au fost:

- pacienți cu fracție de ejejecție păstrată (FE>40%) și cu un nivel ridicat de NT-proBNP: >300 pg/mL pentru pacienții fără fibrilație atrială și respectiv de >900 pg/mL pentru pacienții cu fibrilația atrială.
- pacienți care au avut antecedente de spitalizare pentru insuficiență cardiacă ≤12 luni;
- pacienți cu doză adecvată și stabilă de diuretic, dacă acest tratament le-a fost prescris.



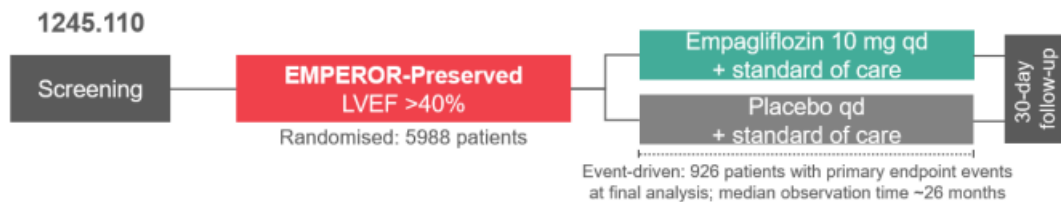
Principalele criterii de excludere din studiu au fost:

- ✓ pacienți cu infarct miocardic în antecedente, intervenții chirurgicale de bypass coronarian sau alte intervenții chirurgicale cardiovasculare majore, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu în ultimele 90 de zile
- ✓ pacienți cu transplant de cord în antecedente;
- ✓ pacienți cu cardiomiopatie datorată bolilor infiltrative (de exemplu, amiloidoză), sau bolilor de depozitare (de exemplu, hemocromatoză, boala Fabry), distrofiilor musculare, cardiomiopatie de cauze reversibile (de exemplu, cardiomiopatie de stres), cardiomiopatie obstructivă hipertrofică sau constricție pericardică cunoscută;
- ✓ pacienți cu boli valvulare severe (obstructive sau cu regurgitare), pentru care este recomandată o intervenție chirurgicală în perioada de studiu;
- ✓ pacienți cu insuficiență cardiacă acută decompensată care necesită diuretice intravenoase, vasodilatatoare, agenți inotropi sau suport mecanic în decurs de 1 săptămână de la screening și în timpul perioadei de screening înainte de randomizare;
- ✓ pacienți cu terapie de resincronizare cardiacă;
- ✓ pacienți cu fibrilație atrială sau flutter atrial cu o frecvență cardiacă în repaus > 110 bpm documentată de ECG la screening;
- ✓ pacienți cu tensiunea arterială sistolică ≥ 180 mmHg la randomizare. Dacă tensiunea arterială sistolică este de 151-179 mmHg, pacientul trebuie să primească ≥ 3 medicamente antihipertensive;
- ✓ pacienți cu hipotensiune arterială simptomatică și/sau o tensiune arterială sistolică <100 mmHg la screening sau la randomizare și cu comorbidități semnificative care ar putea influența evoluția clinică, independent de insuficiența cardiacă;
- ✓ pacienți cu boală pulmonară cronică care necesită oxigen la domiciliu, terapie cu corticosteroizi orali sau spitalizare pentru exacerbare în decurs de 12 luni; boală pulmonară cronică semnificativă;
- ✓ pacienți cu hipertensiune arterială;
- ✓ pacienți cu boală hepatică acută sau cronică, definită de nivelurile serice ale transaminazelor sau fosfatazei alcaline de peste trei ori limita superioară a normalului la screening;
- ✓ pacienți cu funcție renală afectată, definită ca eGFR < 20 mL/min/1,73 m² (CKD-EPI) sau care necesită dializă în momentul screening-ului;
- ✓ pacienți cu hemoglobina <9 g/dL la screening;
- ✓ pacienți cu intervenții chirurgicale majore (în funcție de evaluarea investigatorului) efectuate în decurs de 90 de zile înainte de screening sau intervenții chirurgicale majore electiv programate (de exemplu, protecția șoldului) în decurs de 90 de zile după screening;
- ✓ pacienți cu chirurgie gastrointestinală sau tulburare gastrointestinală care ar putea interfera cu absorbția medicamentelor de probă;
- ✓ pacienți cu orice malignitate activă sau suspectată documentată sau antecedente de malignitate în decurs de 2 ani înainte de screening, cu excepția carcinomului bazocelular al pielii tratat corespunzător, a carcinomului uterin in situ
- ✓ pacienți cu diagnostic de col uterin sau cancer de prostată cu risc scăzut (pacienți cu PSA pre-tratament <10 ng/mL și scor Gleason la biopsie ≤ 6 și stadiu clinic T1c sau T2a);

- ✓ pacienți cu alte boli decât insuficiența cardiacă cu o speranță de viață mai mică de un an (în opinia investigatorului).

Schema studiului este prezentată în figura următoare.

Figura nr. 1. Design-ul studiului EMPEROR-Preserved



Tratamentul pacienților la momentul inițial a inclus: inhibitori ECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei/inhibitori ai receptorului angiotensină-neprilisină (80,7%), beta-blocante (86,3%), antagoniști ai receptorului mineralocorticoizilor (37,5%) și diuretice (86,2%).

Un număr de 2997 pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament cu empagliflozin 10 mg, iar 2991 au fost alocați pe brațul cu placebo. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 26,2 luni. Populația inclusă în studiu a prezentat următoarele caracteristici: 55,3% au fost bărbați și 44,7% femei, vârsta medie a fost de 71,9 ani (interval: 22-100 ani), 43,0% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 75,9% din populația de studiu a fost de rasă caucaziană, 13,8% de rasă asiatică și 4,3% de rasă negroidă/afro-americană.

La randomizare, 81,5% dintre pacienți erau diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II, 18,1% erau încadrați în clasa NYHA III și 0,3% erau încadrați în clasa NYHA IV. Populația din studiul EMPEROR-Preserved a inclus pacienți cu FEVS <50% (33,1%), cu FEVS între 50 și <60% (34,4%) și cu FEVS ≥60% (32,5%). La momentul inițial, valoarea medie a RFG a fost de 60,6 ml/minut /1,73 m², iar valoarea medie a raportului albumină urinară/creatinină (RAC) a fost de 21 mg/g. Aproximativ jumătate dintre pacienți (50,1%) prezentau o valoare a RFG ≥60 ml/minut /1,73 m², 26,1% de 45 până la <60 ml/minut /1,73 m², iar 18,6% de 30 până la <45 ml/minut.

Rezultatele obținute au evidențiat că terapia cu empagliflozin este superioară față de placebo în reducerea riscului de deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. În plus, terapia cu empagliflozin a redus semnificativ riscul de apariție a primului eveniment sau a evenimentului recurent care a determinat spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și a redus semnificativ rata de declin a RFG. Rezultatele obținute sunt detaliate în tabelul următor.

Tabel nr. 1 Rezultatele obținute în ceea ce privește criteriul principal de evaluare și criteriile secundare de evaluare

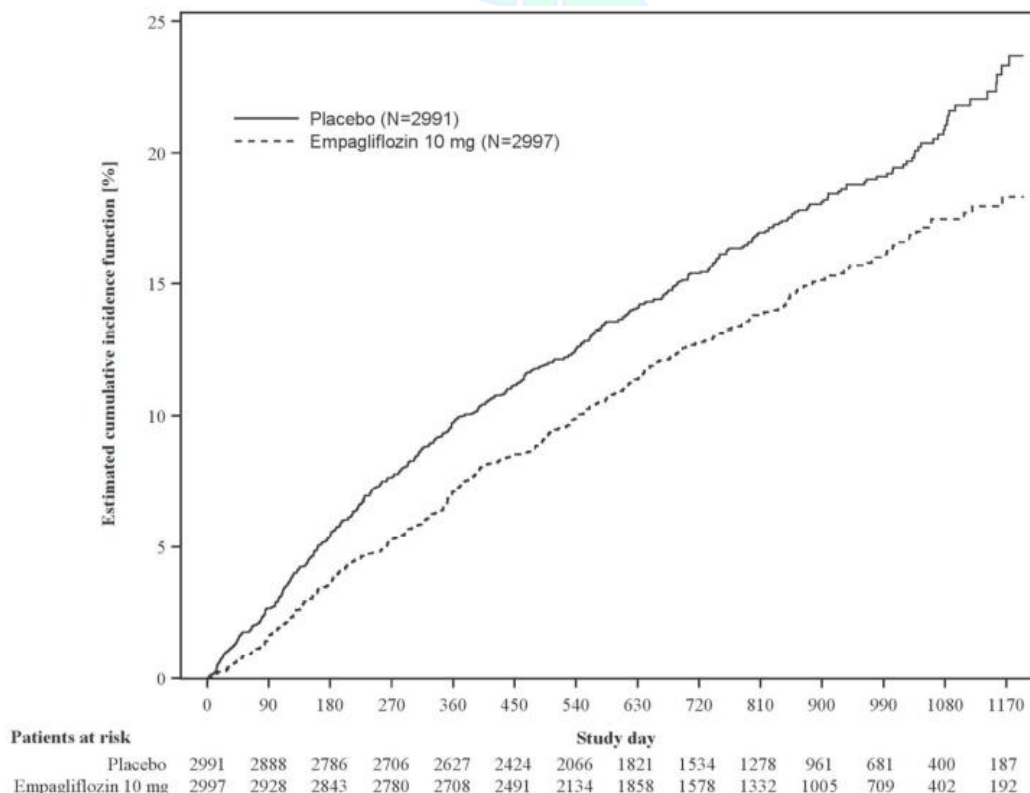
| | Placebo | Empagliflozin 10 mg |
|--|------------|---------------------|
| N | 2 991 | 2 997 |
| Time to first event of CV death or HHF, N (%) | 511 (17.1) | 415 (13.8) |
| Hazard ratio vs. placebo (95% CI)* | | 0.79 (0.69, 0.90) |
| p-value for superiority | | 0.0003 |
| CV Death, N (%) | 244 (8.2) | 219 (7.3) |
| Hazard ratio vs. placebo (95% CI) | | 0.91 (0.76, 1.09) |
| HHF (first occurrence), N (%) | 352 (11.8) | 259 (8.6) |
| Hazard ratio vs. placebo (95% CI) | | 0.71 (0.60, 0.83) |
| HHF (first and recurrent), N of events | 541 | 407 |
| Hazard ratio vs. placebo (95% CI)* | | 0.73 (0.61, 0.88) |
| p-value | | 0.0009 |
| eGFR (CKD EPI) slope**, Rate of decline (ml/min/1.73m²/year) | -2.62 | -1.25 |
| Treatment difference vs. placebo (95% CI) | | 1.36 (1.06, 1.66) |
| p-value | | < 0.0001 |

CV = cardiovascular, HHF = hospitalization for heart failure, eGFR = Estimated glomerular filtration rate, CKD EPI = Chronic kidney disease epidemiology collaboration equation

* CV death and HHF events were adjudicated by an independent clinical event committee and analysed based on the randomised set.

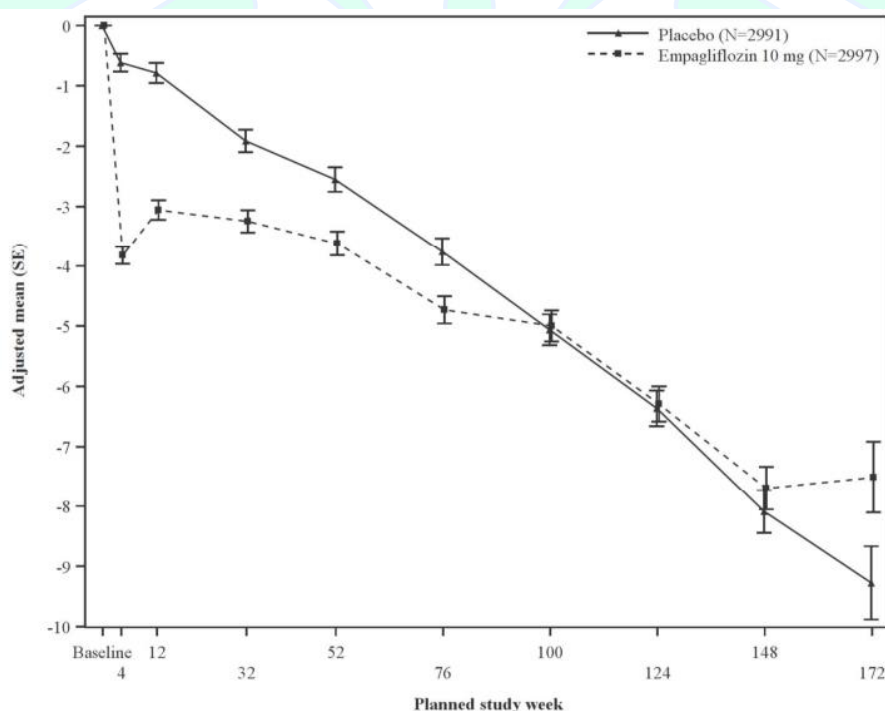
**eGFR slope was analysed based on the treated set. Intercept is -0.18 ml/min/1.73 m² for placebo and -3.02 ml/min/1.73 m² for empagliflozin. The intercept represents the acute effect on eGFR while the slope represents the long-term effect.

Figura nr. 2. Timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză CV sau SIC



Pe durata tratamentului, scăderea RFG în timp a fost mai lentă în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul trata cu placebo. Tratamentul cu empagliflozin 10 mg a redus semnificativ rata de declin a RFG. Pacienții tratați cu empagliflozin au manifestat o scădere inițială a RFG, care a revenit spre valoarea inițială după încetarea tratamentului, ceea ce susține faptul că modificările hemodinamice joacă un rol în efectele pe termen scurt ale empagliflozin asupra RFG.

Figura nr. 3. Modificarea valorii RFG în timp



Cea mai frecventă reacție adversă raportată în studiul EMPEROR-Preserved a fost depleția volemică.

4. DOVADA COMPENSĂRII DCI EMPAGLIFLOZINUM ÎN ȚĂRILE UE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Empagliflozinum este rambursat ca terapie pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică în peste 3 state membre UE. Acestea sunt menționate în tabelul următor.





Tabel nr. 2: Statusul de rambursare a DCI Empagliflozinum în statele membre UE

| Țara | Compensare |
|-----------|------------|
| Austria | Da |
| Danemarca | Da |
| Luxemburg | Da |
| Finlanda | Da |
| Slovenia | Da |
| Suedia | Da |
| Estonia | Da |
| Cehia | Da |
| Germania | Da |
| Grecia | Da |
| Olanda | Da |
| Spania | Da |

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Empagliflozinum** având indicația „**Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică**”, întrunește criteriile de adăugare a unui segment populațional pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

6. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Empagliflozinum cu adăugarea segmentului populațional reprezentat de pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeecție păstrată.

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU