



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: EMPAGLIFLOZINUM**

**INDICAȚIE: *pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă***

**Data depunerii dosarului**

**29.10.2021**

**Număr dosar**

**18711**

**PUNCTAJ: 85**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Empagliflozinum  
1.2. DC: Jardiance 10 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: A10BK03  
1.4. Data eliberării APP: 22 mai 2014  
1.5. Deținătorul APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania  
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
<b>Concentrația</b>	10 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x blistere perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

Mărimea ambalajului	cutie x 30 cpr.film.
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	210,28
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	7,009

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Jardiance:

**Indicația terapeutică care face obiectul acestei evaluări: Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă.**

**Precizare DETM:** Conform EPAR nr. EMEA/H/C/002677/II/0060 publicat la data de 30.03.2022, EMA a autorizat extinderea indicației empagliflozin pentru insuficiența cardiacă, pe baza rezultatelor studiului clinic 1245.110 EMPEROR-preseved, respectiv: *Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică.*

### **Doze și mod de administrare**

Insuficiență cardiac: Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.



### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg o dată pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. Întrucât eficacitatea antihiperghlicemiantă a empagliflozinului este redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperghlicemice.

### Insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă – ghidul ESC 2021

Insuficiența cardiacă nu este un diagnostic patologic unic, ci un sindrom clinic constând din simptome cardinale (de exemplu, dispnee, inflamații la nivelul gleznelor, oboseală) care pot fi însoțite de semne (de exemplu, presiune venoasă jugulară crescută, distrucții pulmonare și periferice, edem). Se datorează unei anomalii structurale și/sau funcționale a inimii, care are ca rezultat presiune intracardiacă crescută și/sau debit cardiac inadecvat în repaus și/sau în timpul efortului.

Identificarea etiologiei disfuncției cardiace subiacente este obligatorie în diagnosticul IC (insuficienței cardiace), așa cum patologia specifică poate determina tratamentul ulterior. Cel mai frecvent, IC se datorează disfuncției miocardice: fie sistolică, diastolică sau ambele. În orice caz, patologia valvelor, pericardului și endocardului, precum și anomalii ale ritmului și conducerii inimii pot cauza sau contribui, de asemenea, la IC.

În mod tradițional, IC a fost împărțită în fenotipuri distincte pe baza măsurării fracției de ejeție a ventriculului stâng (LVEF). Motivul rațional are legătură cu tratamentul original din studiile clinice de IC care au demonstrat rezultate îmbunătățite substanțial la pacienți cu FEVS  $\leq 40\%$ . Cu toate acestea, IC se întinde pe întregul interval de FEVS (o variabilă normal distribuită), iar măsurarea prin ecocardiografie este supusă unei variații substanțiale.

Luând în considerare semnele și simptomele manifeste, insuficiența cardiacă a fost clasificată astfel:

- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HfrEF), cu LVEF  $\leq 40\%$  (LVEF – fracția de ejeție a ventriculului stâng), adică acea insuficiență cardiacă cu o reducere semnificativă a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă (HFmrEF), cu LVEF = 41÷49%, pacienții prezentând o reducere moderată a funcției sistolice a ventriculului stâng;
- Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF), cu LVEF  $\geq 50\%$ , cu dovezi de anomalii cardiace structurale și/sau funcționale și/sau valori ale peptidelor natriuretice (NP) crescute.

Clasificarea funcțională a IC, realizată de New York Heart Association (NYHA), pe baza severității simptomelor și activității fizice este prezentată în tabelul nr.1.



**Tabel nr.1. Clasificarea funcțională a IC, conform NYHA**

<b>Clasa I</b>	Fără limitarea activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu produce greutate în respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa II</b>	Ușoară limitare a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă activitatea fizică obișnuită are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa III</b>	Limitare marcată a activității fizice. Stare de confort în repaus, însă o activitate ce necesită un efort mai mic decât cel obișnuit are ca rezultat dificultăți de respirație, oboseală sau palpitații.
<b>Clasa IV</b>	Incapacitate de desfășurare a activităților fizice fără disconfort. Simptomele în repaus pot fi prezente. Dacă se întreprinde orice activitate fizică, disconfortul crește.

### **Principii generale de farmacoterapie pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă**

Modularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și a sistemului nervos simpatic cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I), sau cu un inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei (ARNI), beta-blocante și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) s-a demonstrat că îmbunătățește supraviețuirea, reduce riscul spitalizării în cazul pacienților cu IC și reduce simptomele la pacienții cu ICrEF (insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă).

Aceste medicamente reprezintă farmacoterapia de bază pentru pacienții cu HFREF (ICrEF).

***Triada formată dintr-un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA este recomandată ca terapie de bază pentru acești pacienți, cu excepția cazului în care medicamentele sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.***

Dozele de tratament cu aceste medicamente ar trebui să fie ajustate la dozele utilizate în studiile clinice (sau la dozele maxime tolerate, dacă acest lucru nu este posibil). Ghidul de tratament al IC continuă să recomande, utilizarea ARNI ca înlocuitor pentru ACE-I în cazul pacienților care rămân simptomatici la utilizarea terapiilor cu ACE-I, beta-blocante și MRA; cu toate acestea, un ARNI poate fi considerat ca o terapie de primă linie în loc de un ACE-I. Blocanții receptorilor angiotensinei (BRA) sunt utilizați, în continuare în terapie, în cazul pacienților cu intoleranță la ACE-I sau ARNI. Inhibitorii cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2) dapagliflozin și empagliflozin, adăugați la terapia cu ACE-I/ARNI/beta-blocant/MRA au redus riscul de deces cardiovascular și agravarea IC la bolnavii cu ICrEF.

Clasele de recomandări și nivelele de evidență corespunzătoare, conform ghidurilor ESC (Societății Europene de Cardiologie) sunt prezentate în tabelele 2 și 3.

**Tabel nr.2. Clasele de recomandări**

<b>Clasa de recomandare</b>	<b>Definiție</b>	<b>Recomandare</b>
<b>Clasa I</b>	<b>Dovezi și/sau acord general că un anumit tratament sau procedură este benefic, util, eficient.</b>	<b>Este recomandată sau indicată.</b>

<b>Clasa II</b>	<b>Dovezi contradictorii și/sau divergențe de opinii cu privire la utilitatea/eficacitatea tratamentului sau procedurii date.</b>	
<b>Clasa IIa</b>	Ponderea dovezilor/opinii este în favoarea utilității/eficacității.	<b>Ar trebui luată în considerare.</b>
<b>Clasa IIb</b>	Există mai puține probe/opinii care stabilesc utilitatea/eficacitatea.	<b>Ar putea fi luată în considerare.</b>
<b>Clasa III</b>	<b>Dovada sau acordul general că tratamentul sau procedura dată nu sunt utile/eficiente, iar în unele cazuri pot fi dăunătoare.</b>	<b>Nu este recomandată.</b>

**Tabel nr.3. Nivele de evidență**

<b>Nivel de evidență A</b>	<b>Date obținute din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize.</b>
<b>Nivel de evidență B</b>	<b>Date obținute dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii mari nerandomizate.</b>
<b>Nivel de evidență C</b>	<b>Consens de opinie al experților și/sau mici studii, studii retrospective, registre.</b>

***Medicamente recomandate tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă***

**Tabel nr.4. Tratamente farmacologice indicate la pacienții cu insuficiență cardiacă (clasa NYHA II–IV) cu fracție de ejeție redusă (LVEF ≤ 40%)**

<b>Recomandări</b>	<b>Clasă<sup>a</sup></b>	<b>Nivel<sup>b</sup></b>
Un ACE-I este recomandat pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces în IC	I	A
Un beta-blocant este recomandat pentru pacienții cu ICrEF stabilă pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Un MRA este recomandat pentru pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Dapagliflozin sau empagliflozin sunt recomandate pacienților cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	A
Sacubitril/valsartan este recomandat ca înlocuitor al ACE-I la pacienții cu ICrEF pentru a reduce riscul de spitalizare și deces	I	B

<sup>a</sup> Clasă de recomandare; <sup>b</sup> Nivel de evidență

**Inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i)**

Studiul DAPA-HF a investigat efectele pe termen lung ale dapagliflozinului (inhibitor SGLT2) în asociere cu terapia standard optimizată (OMT) comparativ cu placebo plus terapia standard optimizată, privind morbiditatea și mortalitatea la pacienții cu ICrEF în ambulator. Pacienții care au participat la studiu aparțineau NYHA clasa II-IV și au avut o FEVS ≤ 40% în ciuda OMT. O altă condiție a fost ca pacienții să aibă un NT-proBNP plasmatic crescut (valoarea precursorului peptidelor natriuretice de tip B) și un eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (rata filtrării glomerulare).



Terapia cu dapagliflozin a dus la o reducere cu 26% în ceea ce privește obiectivul primar: un compozit ce reflectă agravarea IC (spitalizare sau administrare terapie urgentă i.v. pentru IC) sau deces CV. Amandouă componentele obiectivului compozit au fost reduse semnificativ. În plus, dapagliflozin a redus mortalitatea din toate cauzele, a atenuat simptomele de IC, a îmbunătățit funcția fizică și calitatea vieții (QOL) la pacienții cu ICrEF simptomatică. Beneficiile au fost observate devreme după inițierea tratamentului cu dapagliflozin, iar reducerea riscului absolut a fost semnificativă. Beneficiile de supraviețuire au fost atinse în aceeași măsură la pacienții cu ICrEF cu și fără diabet și pe întregul spectru al valorilor HbA1c.

Ulterior, conform studiului EMPEROR-Reduced s-a constatat că empagliflozin a redus obiectivul principal combinat de deces CV sau spitalizare IC cu 25% la pacienții cu simptome din clasa II-IV NYHA și cu FEVS  $\leq$  40%, în ciuda OMT. Acest studiu a inclus pacienți cu eGFR  $>$  20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> înregistrându-se, de asemenea, un declin al scăderii eGFR la persoanele cărora li s-a administrat empagliflozin. Studiul a fost asociat și cu o îmbunătățire a QOL. Deși nu a existat o reducere semnificativă a mortalității CV în studiul EMPEROR-Reduced, o meta-analiză recentă a studiilor DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a dovedit că nu există nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară.

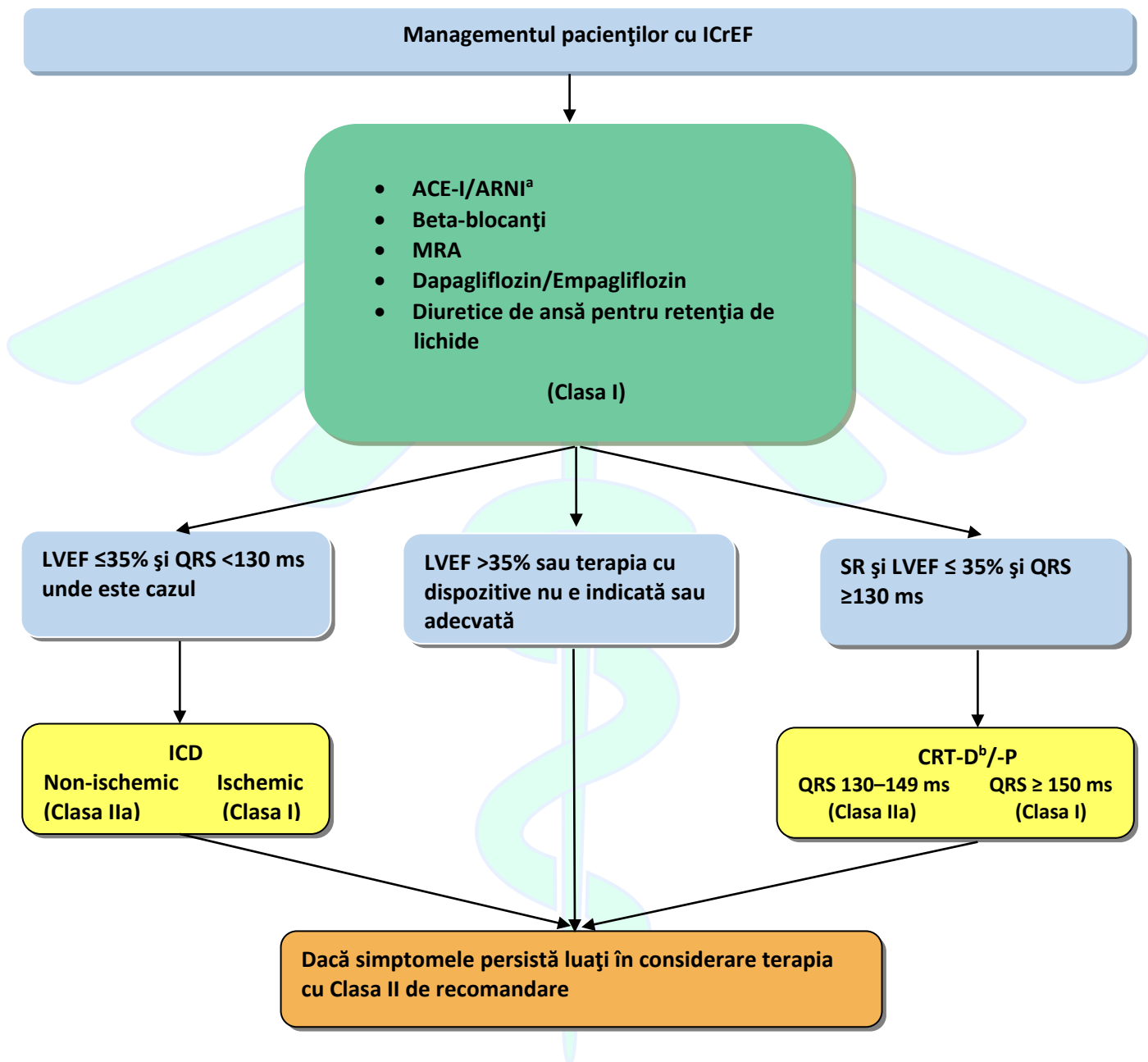
***Prin urmare, se recomandă dapagliflozin sau empagliflozin, ca tratament adițional terapiei standard optimizate (OMT) cu un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA (dacă este tolerat), pentru pacienții cu ICrEF, indiferent de statusul diabetic.*** Proprietățile diuretice/natriuretice ale inhibitorilor SGLT2 pot oferi beneficii suplimentare în reducerea congestiei și pot permite o reducere a cerinței tratamentului cu diuretice de ansă.

Inhibitorul combinat ai SGLT-1 și 2, sotagliflozin, a fost studiat, de asemenea, la pacienții cu diabet care au fost internați cu IC. Medicamentul a redus decesul CV și spitalizarea pentru IC.

Terapia cu inhibitori ai SGLT2 poate crește riscul de recidivă a infecțiilor fungice genitale. O mică reducere a eGFR după inițiere este de așteptat și este reversibilă și nu trebuie să conducă la întreruperea prematură a tratamentului medicamentos.

Conform Ghidurilor ESC 2021 de diagnostic și tratament a insuficienței cardiace acute și cronice și pe baza celor prezentate anterior, putem afirma faptul ***că inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) reprezintă o clasă distinctă de tratament, indicată ca tratament combinat în cadrul primei clase de recomandare a tratamentului insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă (FEVG  $\leq$  40%), respectiv în asociere cu un ACE-I/ARNI, un beta-blocant și un MRA, la pacienții adulți care rămân în continuare simptomatici (clasele NYHA II-IV), în ciuda tratamentului standard optimizat.***

Schema de management a pacienților cu ICrEF este prezentată în figura 1.



**Figura 1. Algoritmul terapeutic al Indicațiilor Terapeutice Clasa I pentru pacienții cu ICrEF**

ACI-E=inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARNI=inhibitor al receptorului angiotensinei și neprilizinei; CRT-D=terapie de resincronizare cardiacă cu defibrilator; CRT-P=stimulator cardiac pentru terapie de resincronizare; ICD=cardioverter defibrilator implantabil; ICrEF=insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; MRA=antagonist al receptorilor mineralocorticoizi; QRS=undele Q,R și S ale electrocardiogramei; SR=ritm sinusul; <sup>a</sup>Ca înlocuitor pentru ACE-I; <sup>b</sup>Când e necesar.

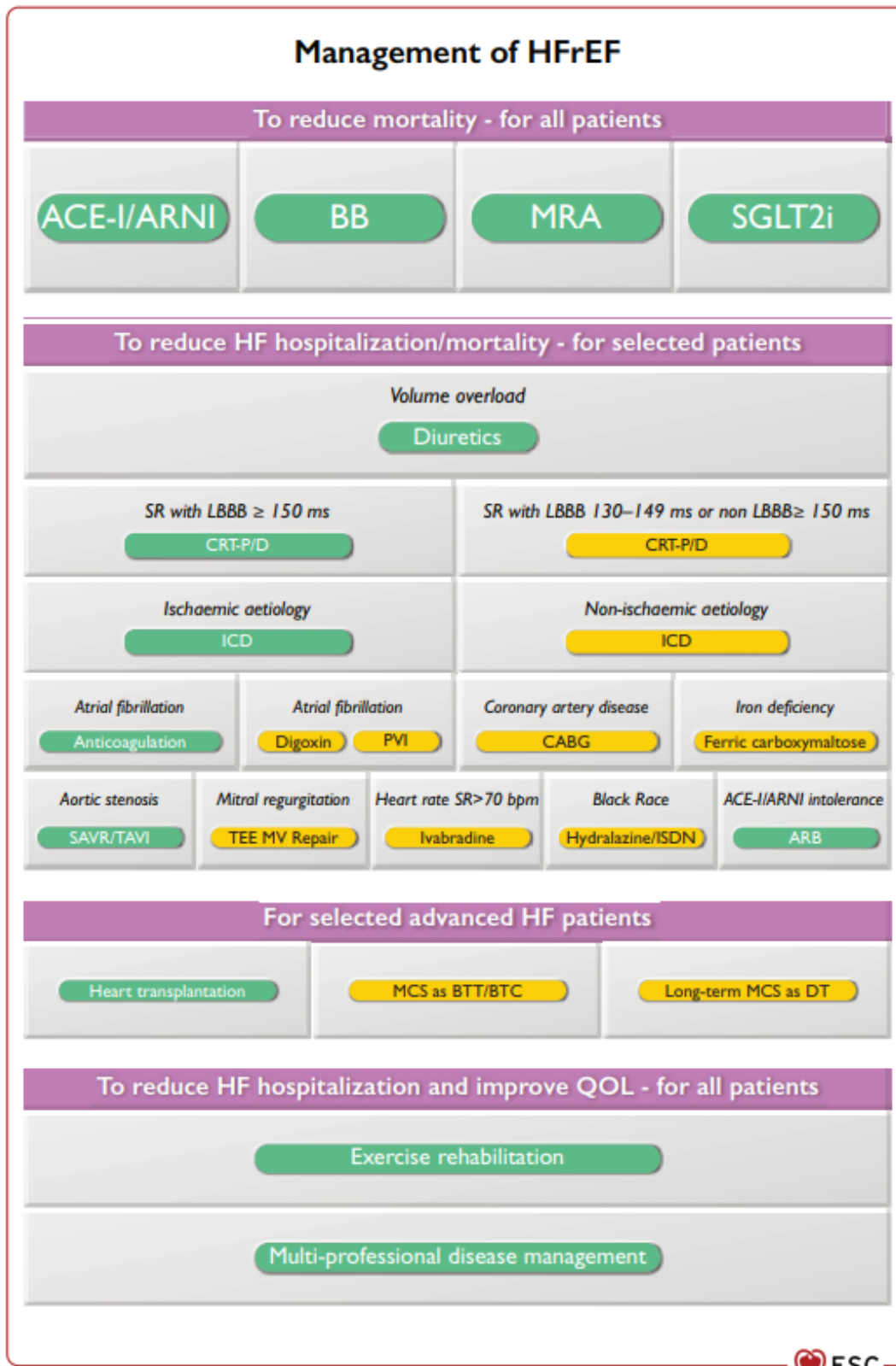


Figura 2. Prezentare generală fenotipică strategică a managementului insuficienței cardiace cu fracție de ejeție redusă.



## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS Franța

Avizul de evaluare al Comitetului de Transparență din data de 5 ianuarie 2022 specifică următoarele:

- Beneficiu terapeutic **important** ca tratament de salvare, adițional față de tratamentul standard optimizat, la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă ( $LVEF \leq 40\%$ ) care rămân simptomatici (clasa NYHA II până la IV) în ciuda acestui tratament. Comitetul consideră că optimizarea tratamentului înainte de prescrierea JARDIANCE (empagliflozin) implică utilizarea medicamentelor conform strategiei recomandate și la doza maximă tolerată, inclusiv asocierea sacubitril/valsartan ca posibil înlocuitor al unui inhibitor ECA sau ARA II (antagonist al receptorilor angiotensinei II), dacă combinația lor este compatibilă cu profilul clinic al pacientului.
- Beneficiu terapeutic **insuficient** pentru a justifica rambursarea la alte populații, a indicației „insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejeție redusă”, în special ca tratament de primă linie sau adițional față de un tratament standard neoptimizat care include combinația sacubitril/valsartan.

În strategia medicamentoasă, JARDIANCE (empagliflozin) 10 mg este un tratament de salvare care poate fi administrat suplimentar unui tratament standard optimizat la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă ( $LVEF \leq 40\%$ ) care rămân simptomatici (clasa NYHA II la IV) în ciuda acestui tratament.

Comitetul consideră că optimizarea tratamentului înainte de prescrierea JARDIANCE (empagliflozin) implică utilizarea medicamentelor conform strategiei recomandate și la doza maximă tolerată, inclusiv asocierea sacubitril/valsartan ca posibil înlocuitor al unui inhibitor ECA sau ARA II, dacă combinația lor este compatibilă cu profilul clinic al pacientului. Trebuie remarcat faptul că, în studiul EMPEROR-reduced, doar 19,5% dintre pacienți au fost tratați anterior cu combinația sacubitril/valsartan.

### 2.2. NICE

Ghidul de evaluare al DCI Empagliflozinum, din data de 9 martie 2022, pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă, prezintă următoarele recomandări:

Empagliflozin **este recomandat** ca o opțiune pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice cu fracție de ejeție redusă la adulți, numai dacă este utilizat ca terapie adițională la terapia standard optimizată cu:

- un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau un blocant al receptorilor angiotensinei 2 (ARA), cu un beta-blocant și, dacă este tolerat, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA) sau
- sacubitril valsartan cu un beta-blocant și, dacă este tolerat, un MRA.



### 2.3. SMC

Conform raportului de evaluare din data de 10 septembrie 2021, SMC **recomandă utilizarea empagliflozin** în tratamentul insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejejecție redusă, cu precizarea că, empagliflozin oferă o opțiune suplimentară de tratament ca și clasă terapeutică a inhibitorilor co-transportorului 2 de glucoză-sodiu pentru această indicație.

Această recomandare reprezintă punctul de vedere al Scottish Medicines Consortium și a fost emisă după evaluarea dovezilor prezentate de companie. Acest punct de vedere este necesar pentru informarea comitetelor regionale de medicamente și terapie și a consiliilor NHS din Scoția pentru a decide medicamentele ce vor fi incluse în formularul local. Această recomandare nu anulează responsabilitatea profesioniștilor din domeniul sănătății de a lua decizii în exercitarea raționamentului lor clinic individual pentru fiecare pacient în parte, în consultare cu pacientul și/sau tutorele sau îngrijitorul acestuia.

### **2.4. IQWIG/G-BA**

Raportul IQWIG publicat la data de 10.12.2021 a prezentat concluziile expuse în tabelul nr. 5 de mai jos, în urma solicitării Comitetului Federal Comun (G-BA) de evaluare suplimentară a beneficiilor DCI empagliflozin pentru indicația de la punctul 1.9 (ca urmare a datelor suplimentare depuse de companie).

**Tabelul nr.5. Empagliflozin - Probabilitatea și mărimea beneficiului adițional**

<b>Indicație</b>	<b>Terapia comparativă adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și mărimea beneficiului adițional</b>
Pacienți adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejejecție redusă <sup>b</sup>	O terapie standard optimizată pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice și a bolilor subiacente, cum ar fi de ex. hipertensiune arterială, aritmie cardiacă, boală coronariană, diabet zaharat, hipercolesterolemie și simptomele specifice	Beneficiu adițional necuantificabil
<b>a. Este prezentată terapia de comparație adecvată specificată de G-BA</b> <b>b. Declarația privind beneficiul adițional se bazează pe rezultatele studiului EMPEROR-Reduced. Pentru a fi incluși în studiul EMPEROR-Reduced, pacienții au trebuit să îndeplinească anumite criterii de includere (inclusiv anumite valori de prag NT-proBNP) în plus față de o FEVS ≤ 40%. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi transferate altor pacienți din populația țintă.</b>		

În decizia adoptată la data de 6 ianuarie 2022, G-BA a concluzionat următoarele:

Beneficiul adițional al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată la pacienții adulți cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică cu fracție de ejejecție redusă: **indiciul unui avantaj suplimentar minor.**

Terapia de comparație adecvată: o terapie standard optimizată pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice simptomatice și a bolilor subiacente, cum ar fi: hipertensiune arterială, aritmie cardiacă, boală coronariană, diabet zaharat, hipercolesterolemie și simptomele specifice.

**Tabel nr.6. Rezumatul rezultatelor obiectivelor clinice relevante ale studiului clinic EMPEROR - Reduced**

Obiectiv clinic	Direcția efectului	Rezumat
Mortalitate	↔	Nicio diferență semnificativă sau relevantă statistic
Morbiditate	↑	Beneficiu semnificativ statistic în ceea ce privește spitalizarea generală
Calitatea vieții	↑	Îmbunătățirea cu $\geq 5$ puncte în KCCQ-OSS; nicio diferență semnificativă statistic pentru o îmbunătățire de $\geq 15$ puncte (corespunde la 15%)
Efecte secundare	↑	Avantaj semnificativ statistic în ceea ce privește efectele secundare și detaliat pentru reacțiilor adverse specifice

↑: efect pozitiv semnificativ statistic și relevant cu certitudine scăzută/neclară a concluziilor

↔: nicio diferență semnificativă sau relevantă statistic

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus la dosar declarația pe proprie răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Empagliflozinum pentru indicația de la punctul 1.9., în 14 țări membre ale Uniunii Europene și **Marea Britanie**, după cum urmează: Anglia, Scoția, Germania, Slovenia, Estonia, Bulgaria, Croația, Suedia, Finlanda, Norvegia, Olanda, Danemarca, Franța și Luxemburg.

Având în vedere faptul că: Anglia și Scoția sunt țări ale Marii Britanii, iar Norvegia este stat membru al Spațiului Economic European (nu este stat membru UE), punctajul pentru acest criteriu de evaluare va fi acordat pentru rambursarea în **12** țări membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie.

#### Studiul clinic EMPEROR – Reduced de evaluare a eficacității și siguranței DCI EMPAGLIFLOZINUM la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă

EMPEROR-Reduced a fost un studiu clinic randomizat dublu-orb care a comparat empagliflozin plus terapie standard optimizată cu placebo plus terapia standard optimizată. Terapia standard optimizată poate include terapia medicamentoasă cu un inhibitor ACE, un ARB, un beta-blocant sau un MRA. Studiul a fost efectuat la 3730 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică (clasa conform New York Heart Association [NYHA] II-IV) și fracție de ejeție redusă



(FEVS  $\leq 40\%$ ) pentru a evalua siguranța și eficacitatea empagliflozin 10 mg o dată pe zi ca terapie adițională la tratamentul standard al insuficienței cardiace. Obiectivul principal a fost timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză cardiovasculară (CV) sau spitalizare pentru insuficiența cardiacă (SIC). Apariția primului eveniment adjudecat de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (prima și recurentă) și rata de declin a valorii RFGc (BRC-EPI) față de valoarea inițială au fost incluse în ipotezele testate. **Tratamentul pentru insuficiența cardiacă la momentul inițial a inclus inhibitori ECA/blocanți ai receptorilor angiotensinei/inhibitori ai receptorului angiotensină-nepirilisină (88,3%), beta-blocante (94,7%), antagoniști ai receptorului mineralocorticoizilor (71,3%) și diuretice (95,0%).**

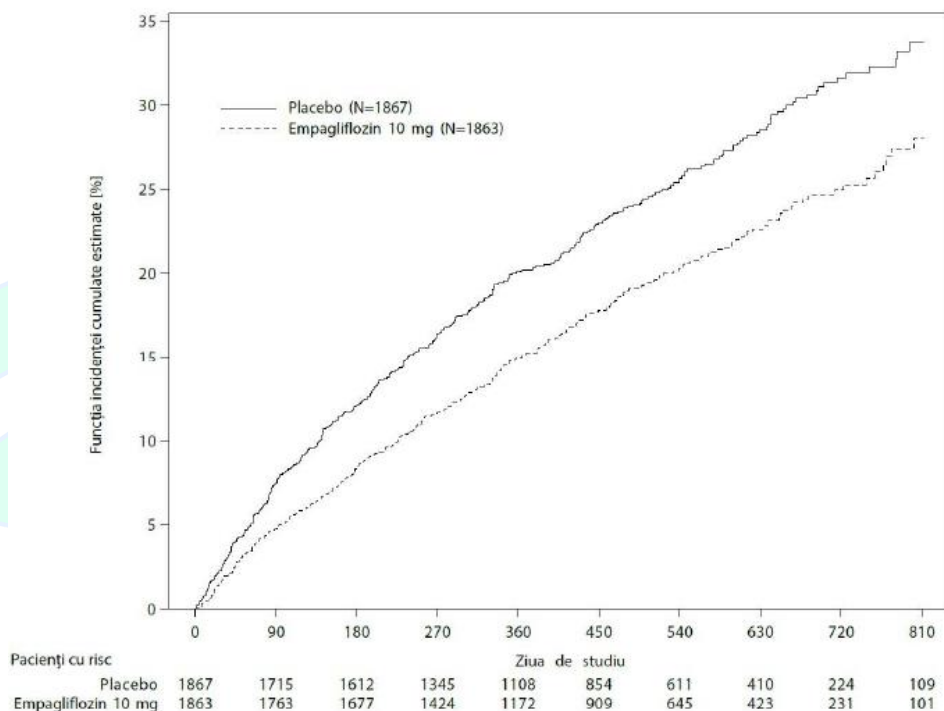
În total, 1 863 pacienți au fost randomizați cu empagliflozin 10 mg (placebo: 1 867) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 15,7 luni. Populația de studiu a constat din 76,1% bărbați și 23,9% femei, cu o vârstă medie de 66,8 ani (interval: 25-94 ani), 26,8% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 70,5% din populația de studiu era de rasă caucaziană, 18,0% de rasă asiatică și 6,9% de rasă negroidă/afro-americană. La randomizare, 75,1% dintre pacienți aveau clasa NYHA II, 24,4% aveau clasa III și 0,5% aveau clasa IV. Valoarea medie a FEVS era de 27,5%. La momentul inițial, valoarea medie a RFGc era de 62,0 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> și valoarea medie a raportului albumină urinară-creatinină (RAUC) era de 22 mg/g. Aproximativ jumătate dintre pacienți (51,7%) aveau o valoare RFGc  $\geq 60$  ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, 24,1% de 45 până la <60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, 18,6% de 30 până la <45 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> și 5,3% de 20 până la <30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>.

Empagliflozinul a fost superior în reducerea riscului asociat obiectivului primar compozit compus din deces de cauză cardiovasculară sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, comparativ cu placebo. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul de apariție a SIC (prima și pe cea recurentă) și a redus semnificativ rata de declin a RFGc (Tabelul 7; figurile 3 și 4). Rezultatele obiectivului primar compozit au fost, în general, consistente cu o rată de risc (RR) sub 1 în toate subgrupele prespecificate, inclusiv la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără diabet zaharat de tip 2 și cu sau fără insuficiență renală (până la o valoare a RFGc de 20 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>).

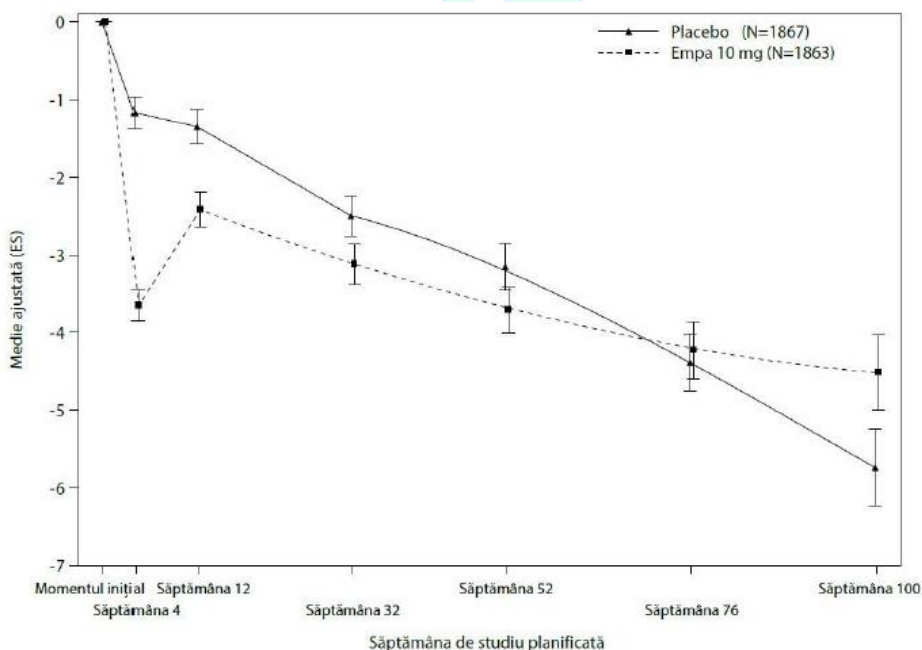
Pe durata tratamentului, scăderea RFGc în timp a fost mai lentă în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul cu placebo (Figura 3). Tratamentul cu empagliflozin 10 mg a redus semnificativ rata de declin a RFGc (Tabelul 7) și efectul a fost consistent în toate subgrupele prespecificate. Pacienții tratați cu empagliflozin au manifestat o scădere inițială a RFGc, 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 RFGc.

Conform RCP JARDIANCE (empagliflozin), profilul de siguranță al empagliflozin la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost în concordanță cu cel deja cunoscut. Tulburările la nivel renal au fost raportate mai frecvent în grupul cu empagliflozin (5,6% față de 5,0%). Cu toate acestea, insuficiența renală acută a fost raportată mai frecvent în grupul placebo (10,3% față de 9,4%). Infecțiile genitale au fost aproximativ de două ori mai mari în grupul tratat cu empagliflozin decât în grupul placebo (1,7% față de 0,6%), dar fără nicio diferență în formele complicate (respectiv

0,3%). Un caz de gangrenă Fournier considerat legat de tratament care a condus la întreruperea tratamentului a fost raportat în grupul cu empagliflozin, la un pacient diabetic.



**Figura 3. Timpul până la primul eveniment adjudecat dintre decesul de cauză CV sau SIC**



**Figura 4. Modificarea valorii RFGe în timp\* (\*Rezultatele RFGe (BRC-EPI) (ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) în timp prin analiza MMR – lotul randomizat.**

**Tabelul nr.7. Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit, componentele sale și cele două obiective secundare incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie**

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	1 867	1 863
<b>Timpul până la primul eveniment dintre deces de cauză CV sau SIC, N (%)</b>	462 (24,7)	361 (19,4)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)*		0,75 (0,65; 0,86)
Valoarea p pentru superioritate		<0,0001
<b>Deces de cauză CV, N (%)</b>	202 (10,8)	187 (10,0)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,92 (0,75; 1,12)
<b>SIC (prima apariție), N (%)</b>	342 (18,3)	246 (13,2)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,69 (0,59; 0,81)
<b>SIC (prima și recurentă), N de evenimente</b>	553	388
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)*		0,70 (0,58; 0,85)
Valoarea p		0,0003
<b>Declinul cronic RFGc (BRC-EPI)<sub>cr</sub>***, Rata de declin (ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>/an)</b>	-2,28	-0,55
Diferența între tratament și placebo (Î 95%)		1,73 (1,10; 2,37)
Valoarea p		<0,0001

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGc = rata de filtrare glomerul estimată, BRC-EPI = formula de colaborare epidemiologică în boala renală cronică

\* Evenimentele de deces CV și SIC au fost adjudecate de către o comisie de evaluare clinică independentă și analizate pe baza lotului randomizat.

\*\*\*Panta RFGc a fost analizată pe baza lotului tratat. Valoarea ordonatei (pe axa OY) este -0,95 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> pentru placebo și -3,02 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup> pentru empagliflozin. Valoarea ordonatei (pe axa OY) reprezintă efectul pe termen scurt asupra RFGc, în timp ce panta reprezintă efectul pe termen lung.

### **Optimizarea utilizării inhibitorului co-transportorului 2 de sodiu-glucoză la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă - Jurnalul American de Cardiologie Preventivă**

Amplora și consistența beneficiului insuficienței cardiace observate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au condus la investigații ale terapiei SGLT2i la pacienții cu HFrEF, indiferent de prezența sau absența diabetului.

Primul studiu de insuficiență cardiacă, DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), a fost un studiu de fază III controlat cu placebo, efectuat pe 4744 de pacienți clasa NYHA II, III, sau IV HFrEF și peptida natriuretice de tip pro-B crescută (NT-proBNP), care au fost randomizați la dapagliflozin 10 mg pe zi sau placebo adăugat la GDMT (terapia standard optimizată).

Al doilea studiu privind insuficiența cardiacă, EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction), a studiat o populație similară de 3370 de pacienți care au fost randomizați să primească empagliflozin 10 mg pe zi sau placebo.



Deși au existat diferențe modeste între caracteristicile pacienților în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced: fracția de ejeție a ventriculului stâng (27% față de 31%), NT-proBNP (1428 pg/mL față de 1887 pg/mL) și utilizarea ARNI (11% față de 20%), ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficiența cardiacă și măsuri îmbunătățite ale calității vieții, cu un profil de siguranță acceptabil. În plus, studiul DAPA-HF a demonstrat reduceri ale deceselor cardiovasculare, iar studiul EMPEROR-Reduced a arătat rezultate renale îmbunătățite.

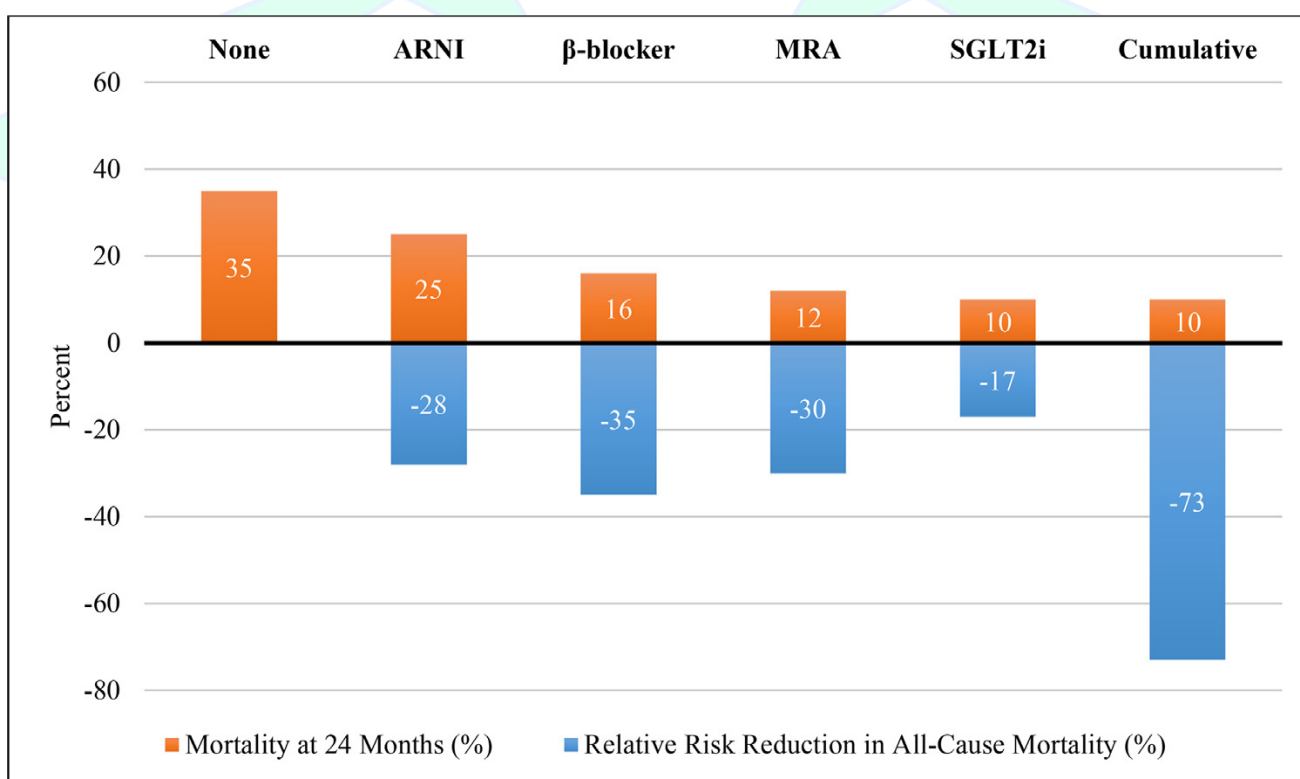
**O meta-analiză a datelor din studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced** a demonstrat rezultate favorabile în mod constant și siguranță într-un spectru larg de severitate al HFREF. Rezultatele cumulate din aceste două studii au demonstrat reduceri semnificative ale decesului cardiovascular sau ale primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă: 26% reducere a riscului relativ (RRR) (HR 0,74; 95% CI 0,68–0,82;  $p < 0,0001$ ), moarte cardiovasculară: 14% RRR, (HR 0,86; 95% CI 0,76–0,98;  $p = 0,027$ ), prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă: 31% RRR, (HR 0,69; 95% CI 0,62–0,78), mortalitate de toate cauzele: 13% RRR, (HR 0,87; 95% CI 0,77–0,98;  $p = 0,018$ ) și un rezultat renal compozit (dializă cronică, transplant renal sau o reducere susținută  $\geq 50\%$  a eGFR): 38% RRR, (HR 0,62), 95% CI 0,43–0,90).

În plus, utilizarea SGLT2i a produs creșteri semnificative ale calității vieții. **Este important de reținut că aceste beneficii cardio-renale au apărut în ciuda ratelor ridicate de utilizare a GDMT standard (~92% pacienți tratați cu IECA/ARB/ARNI, ~95% cu un  $\beta$ -blocant și ~71% cu un MRA) și au fost menținute indiferent de istoricul terapiei standard optimizate a HFREF (inclusiv utilizarea ARNI) sau dozele țintă ale GDMT atinse ( $\geq 50\%$  sau  $< 50\%$ ).** În cele din urmă, reduceri ale valorilor rezultatelor clinice au fost vizibile în câteva săptămâni de la inițierea SGLT2i, ceea ce este foarte relevant pentru îngrijirea clinică, deoarece pacienții cu HFREF au un risc ridicat de reinternare de 30 de zile și de supraviețuire scurtă odată diagnosticați. Rezultatele combinate din studiile pivot referitoare la rezultatele cardiovasculare demonstrează o scădere progresivă a mortalității de toate cauzele cu adăugarea fiecărei farmacoterapii succesive bazate pe dovezi. *Mortalitatea estimată la 2 ani este redusă de la o valoare inițială de 35% la 10% cu GDMT de 4 clase constând din ANRI,  $\beta$ -blocant, MRA și SGLT2i.*

Este plauzibil faptul că adăugarea SGLT2i la GDMT va reduce progresia bolii și va extinde longevitatea la un spectru mai larg de pacienți cu HFREF în practica reală. Un model analitic decizional a estimat că din cei 3,1 milioane de pacienți cu HFREF care trăiesc în Statele Unite, 69% (2,1 milioane) ar fi eligibili pentru terapia SGLT2i care ar putea preveni peste 34.000 de decese anual, dacă ar fi implementat în mod optim. Estimări ale efectului de-a lungul vieții, al terapiei medicamentoase convenționale „duble” ( $\beta$ -blocant și IECA sau ARA) în comparație cu terapia cu medicamente „cvintuple” ( $\beta$ -blocant, ARNI [ARB și inhibitor al neprilizinei], MRA și SGLT2i) sugerează o reducere suplimentară cu 62% a deceselor cardiovasculare sau a spitalizării pentru insuficiență cardiacă (HR 0,38; 95% CI 0,30–0,47) și o reducere cu 47% a mortalității de toate cauzele (HR 0,53; 95% CI 0,40–0,70) cu acestea din urmă.

Acest lucru se traduce prin încă 2,7–8,3 și 1,4–6,3 ani suplimentari (în funcție de debutul terapiei) fără deces cardiovascular sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă și, respectiv, pentru supraviețuire.

**Astfel, toate aceste dovezi susțin cu tărie adăugarea SGLT2i la terapia standard optimizată, GDMT, stabilind SGLT2i drept al 5-lea pilon al farmacoterapiilor dovedite în HFrEF și o componentă cheie a sugestiei recente că terapia cuprinzătoare cu o combinație de  $\beta$ -blocant, IECA/ARB, inhibitor de neprilizină, MRA și SGLT2i este noul standard de îngrijire pentru pacienții cu HfrEF.**



**Fig. 8. Reducerea riscului relativ și reducerea secvențială a mortalității de orice cauză cu farmacoterapie pentru insuficiență cardiacă bazată pe dovezi comparativ cu placebo**



**Fig. 9. Cei cinci piloni ai farmacoterapiei HfrEF**

IECA, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei;  
 ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II;  
 MRA, antagonist al receptorilor mineralocorticoizi;  
 NI, inhibitor de neprilizină;  
 SGLT2i, inhibitor al co-transportorului 2 sodiu-glucoză





#### 4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

##### 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Ghidurile Societății Europene de Cardiologie (ESC) 2021, pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, recomandă ca tratamente farmacologice indicate pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă, NYHA clasele II-IV (LFEV  $\leq$  40%), următoarele clase de medicamente, încadrate în clasa IA și IB de recomandare (tabelul nr.4): inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE-I) sau sacubitril/valsartan (ARNI) ca înlocuitor, betablocante (BB), antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi (MRA) și dapagliflozin sau **empagliflozin** (SGLT2i), pentru reducerea riscului de spitalizare și a deceselor. În cazul persistenței simptomelor, se au în vedere, în continuare, clasa II de recomandare, precum și alte strategii de tratament, conform celor prezentate în figura 2.

Prin urmare, putem afirma că empagliflozin **nu** reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții adulți cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni, diagnosticați cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă (ICrEF).

Luând în considerare:

- definiția comparatorului conform OMS 1353/2020 ce completează și modifică OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c):  
"c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau costvolum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,
- beneficiile clinice ale empagliflozin **la nivel cardiovascular, renal și metabolic**, care au stat la baza autorizării centralizate de către EMA a celor 2 indicații terapeutice din RCP, demonstrate în studiile clinice EMPEROR-Reduced, EMPA-REG OUTCOME, etc.,
- recomandările ghidului ESC 2021 și ale Jurnalului American de Cardiologie Preventivă 2021,



- recomandările rapoartelor de evaluare HTA internaționale,
- cu referire la afirmația solicitantului: „ *Autoritatea competentă și anume ANMDMR, concluzionează clar faptul că: medicamentul combinat sacubitril/valsartan face parte dintr-o nouă clasă terapeutică, cu mecanism de acțiune complex....Reprezentanții companiei au precizat că niciun alt medicament indicat în tratamentul insuficienței cardiace simptomatice cronice cu fracție de ejeție redusă nu prezintă un mecanism de acțiune similar, astfel că nu poate fi un comparator eligibil pentru Entresto....*”, precizăm faptul că actuala definiție a comparatorului prezentată anterior **nu face referire la mecanismul de acțiune farmacodinamic al acestuia**, conform OMS 1353/2020 ce completează și modifică OMS 861/2014,

pe baza datelor prezentate anterior, putem afirma faptul că ***empagliflozin reprezintă o entitate distinctă farmacodinamic nesubstituibilă cu celelalte 4 clase incluse în prima linie de tratament a insuficienței cardiace cronice cu fracție de ejeție redusă și poate fi considerată singura alternativă terapeutică fără comparator relevant în Listă, pentru indicația „tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă”, numai dacă se adresează specific unei anumite populații de pacienți și anume populației de pacienți cu patologie cardio-renalo-metabolică.***

***4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:***

***a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau***

***b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni***

Studiul clinic EMPEROR-Reduced a fost un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grup paralel, comparativ versus placebo, stratificat în funcție de regiunea geografică, starea diabetului zaharat și rata de filtrare glomerulară inițială (RFG). Studiul a evaluat beneficiul adăugării empagliflozinului la un tratament standard optimizat pentru insuficiența cardiacă (inclusiv un inhibitor ECA sau ARB II sau combinație sacubitril/valsartan + beta-blocant + antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, dacă este cazul) comparativ cu placebo plus terapia standard optimizată, reducerea evenimentelor cardiovasculare fiind obiectivul primar compozit al morbidității și mortalității, indiferent de starea diabetului zaharat.

Vârsta medie a pacienților a fost de  $68,8 \pm 11,0$  ani. Mai mult de jumătate dintre pacienți (62,1%, 2315/3730) aveau vârsta de 65 de ani sau peste și 26,8% (999/3730) aveau peste 75 de ani. Majoritatea pacienților au fost bărbați (76,1%). IMC mediu a fost de  $27,9 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup>. ***Aproximativ 49,8% (1856/3730) dintre pacienți au avut un diagnostic de diabet de tip 2 la includere (criteriul de stratificare)***, dintre care 42,5% (1586/3730) au avut antecedente de diabet de tip 2 și rata medie (SD) HbA1c a fost de  $7,4 \pm 1,6$ %. eGFR medie a fost de  $62,0 \pm 21,6$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (min-max: 18-139 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).



Majoritatea pacienților (81,4%) fuseseră diagnosticați cu insuficiență cardiacă de cel puțin 1 an, inclusiv 37,9% de mai puțin de 5 ani. Etiologia principală a insuficienței cardiace a fost ischemică (51,7%). Aproximativ 31% dintre pacienți aveau un defibrilator cardiac. Toți pacienții au avut insuficiență cardiacă simptomatică: 75,1% au avut insuficiență cardiacă clasa II NYHA, 24,4% clasa III și **doar 0,5% clasa IV**. Valoarea inițială medie a FEVS a fost de 27,5 ± 6,0% (min-max: 2-45%). Aproape 38% dintre pacienți au avut fibrilație atrială sau flutter la includere. Frecvența cardiacă medie a fost de 71,3 ± 11,7 bătăi/min și tensiunea arterială sistolică (TAS) a fost de 122,0 ± 15,6 mmHg. Nivelul mediu de NT-proBNP a fost de 1910 pg/ml.

La randomizarea în studiu:

- 88,3% (3293/3730) dintre pacienți aveau tratament cu un inhibitor ECA sau un ARB II sau combinația sacubitril/valsartan cu: 45,7% (1703/3730) un inhibitor ECA, 24,3% (908/3730) un ARA II și 19,5% (727/3730) combinația sacubitril/valsartan,
- 94,7% (3533/3730) aveau în terapie un beta-blocant, 71,3% (2661/3730) aveau în terapie un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi, 95,0% (3545/3730) un diuretic, inclusiv 84,5% (3150/3730) un diuretic de ansă și 7,6% (285/3730) un diuretic tiazidic; 7,0% (260/3730) ivabradină; 13,3% (496/3730) vasodilatatoare; 15,9% (594/3730) digitalice.

Aproximativ 85,0% (3170/3730) dintre pacienți au primit terapie dublă cu inhibitori ai ECA sau BRA sau asocierea sacubitril/valsartan + beta-blocant și 61,8% (2306/3730) terapie triplă cu adăugarea unui antagonist al receptorilor mineralocorticoizi. Pe lângă terapia farmacologică, unii pacienți au fost tratați cu dispozitiv medical: 11,9% (444/3730) prin terapie de resincronizare cardiacă (pacemaker sau stimulator cardiac) și 22,8% (851/3730) prin implantarea unui defibrilator cardiac.

Durata medie a tratamentului a fost de 1,32 ± 0,57 ani. Durata medie de expunere la tratament a fost de 1,20 ± 0,62 ani. Peste 87,7% (3266/3730) dintre pacienți au fost expuși la tratament timp de cel puțin 6 luni, 60,9% (2268/3730) cel puțin 12 luni și 32,8% (1221/3730) cel puțin 18 luni. Doar 11,4% (424/3730) au fost expuși la tratament timp de cel puțin 24 de luni.

După o urmărire mediană de 16,9 luni, s-a observat o reducere semnificativă a primului eveniment al obiectivului combinat, asociind decesul cardiovascular și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, în grupul tratat cu empagliflozin comparativ cu grupul placebo: 19,4% (361/1863) față de 24,7% (462/1867), adică o diferență absolută de 5,3% (HR=0,75; 95% CI [0,65; 0,86], p<0,0001). Acest rezultat se bazează în principal pe reducerea numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă, pentru care au fost observate 246 de evenimente în grupul tratat cu empagliflozin, comparativ cu 342 în grupul placebo.

Acest studiu a arătat, de asemenea, că a atins următoarele două obiective secundare ierarhice:



- o scădere semnificativ mai mare a frecvenței spitalizărilor datorate insuficienței cardiace (inițiale și recurente) în grupul empagliflozin decât în grupul placebo: 246 (13,2%) față de 342 (18,3%) (HR = 0,70; 95% CI [ 0,58; 0,85]; p=0,0003),

- o scădere mai puțin marcată a pantei RFG în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul placebo: -0,546 față de -2,279 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pe an, adică o diferență absolută de 1,733 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pe an (95% CI [1,100; 2,366]; p<0,0001).

De asemenea, folosind datele unei analize comparative a 3 studii clinice randomizate contemporane ale ICFer s-a estimat că terapia farmacologică modificatoare a bolii (ARNI+β-blocant+MRA+SGLT2i) reduce riscul de deces cardiovascular sau spitalizare a IC cu 55-62% (HR 0,38), 95% IC 0,30-0,47) comparativ cu terapia convențională limitată (blocant IECA/ARB+β-blocant). În funcție de durata utilizării terapiei optimizate, s-a estimat că tratamentul cu terapia farmacologică modificatoare a bolii oferă 1,4 până la 6,3 ani suplimentari de viață și 2,7 până la 8,3 ani suplimentari fără deces cardiovascular sau spitalizare a IC, comparativ cu tratamentul cu IECA/ARA + β-blocant (11).

*În concluzie, putem afirma faptul că tratamentul cu empagliflozin, ca tratament combinat cu terapia standard optimizată crește supraviețuirea medie cu mai mult de 3 luni și, de asemenea, determină menținerea remisiunii sau încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

**4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFREF) este o boală debilitantă asociată cu morbiditate substanțială, mortalitate și costuri sociale. Simptomele tipice ale insuficienței cardiace includ dificultăți de respirație, oboseală, retenție de lichide și inflamații la nivelul gleznelor. Insuficiența cardiacă poate avea un impact, de asemenea, asupra capacității pacientului de a dormi sau îi poate afecta funcțiile cognitive. Condiția este invalidantă și supărătoare și poate avea un efect major asupra calității vieții pacienților și a familiilor acestora.

Un studiu recent făcut în România în 2018 arată cât de grave sunt consecințele insuficienței cardiace, atât pentru pacienți, cât și pentru sistemul medical. Rata de mortalitate standardizată din cauza insuficienței cardiace cronice (IC) estimată pentru România (40/100.000 persoane) este de două ori mai mare decât în alte state din Uniunea Europeană. În majoritatea țărilor din UE se desfășoară programe de prevenire, depistare precoce și urmărire a acestor pacienți, la risc sau cu diagnosticul de insuficiență cardiacă.

Se estimează că 4.7% din populația peste 35 de ani a României suferă de insuficiență cardiacă (circa 560.000 de pacienți). În fiecare oră apar în medie 5 cazuri noi de insuficiență cardiacă (circa 45.000 cazuri noi/an).

Insuficiența cardiacă poate avea numeroase cauze, cele mai frecvente fiind infarctul miocardic, hipertensiunea arterială și diversele boli ale valvelor cardiace. Toți factorii de risc ai bolilor cardiovasculare, cum ar fi fumatul,



diabetul zaharat, consumul excesiv de alcool, etc., duc în final la apariția insuficienței cardiace. Riscul apariției insuficienței cardiace crește cu vârsta. Îmbătrânirea populației, aproape un sfert din populația României fiind peste 60 de ani, va determina creșterea prevalenței insuficienței cardiace.

Pacienții cu IC au în general una sau mai multe afecțiuni asociate (comorbiditati), ceea ce contribuie la complexitatea acestor cazuri atât din punct de vedere al tratamentului, cât și al monitorizării bolii. Principala comorbiditate (60% dintre pacienți) în cazul pacienților spitalizați cu IC este hipertensiunea arterială, urmată de fibrilația atrială (35% dintre pacienți). Aproximativ 14.400 de ani de viață se pierd prematur, anual, prin deces înainte de speranța de viață standard, din cauza insuficienței cardiace. În acest context, probabilitatea medie de supraviețuire peste zece ani a unui pacient cu insuficiență cardiacă este de 20%.

Prognosticul este mai slab decât la majoritatea formelor de cancer, în condițiile unui tratament cu posibilități relativ limitate (9).

Conform mai multor studii, în țările dezvoltate prevalența IC este de 1-2% din populație; aceasta înseamnă că mai mult de 10 milioane de oameni din UE ar putea fi afectați.

Ghidurile ESC din 2008 pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice a estimat că cel puțin 15 milioane de oameni din Europa sunt afectați. Riscul pe parcursul vieții pentru persoanele în vârstă de 55 de ani este de 33% pentru bărbați și de 28% pentru femei.

Prevalența insuficienței cardiace va crește, datorită îmbătrânirii populației și apariției factorilor de comorbiditate. În majoritatea economiilor occidentale, insuficiența cardiacă este responsabilă pentru aproximativ 2% din totalul cheltuielilor cu asistența medicală. Un studiu din 2014 a estimat costurile legate de insuficiența cardiacă în UE la aproximativ 29 de miliarde de euro într-un an.

Diagnosticul precoce este esențial, la fel ca și inițierea timpurie a unui tratament adecvat pentru ameliorarea simptomelor, prevenirea deteriorării suplimentare a organelor și îmbunătățirea prognosticului (10).

Ultimele trei decenii au adus progrese semnificative în managementul farmacologic al HFrEF și o reducere corespunzătoare a morbidității și mortalității. Cu toate acestea, progresul de îmbunătățire a rezultatelor clinice în mediile reale a stagnat în ultimii ani, în mare parte din cauza subutilizării terapiilor medicale standard (GDMT).

Descoperirea unei protecții cardio-renale semnificative, respectiv a inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză 2 (SGLT2i), a introdus o nouă paradigmă de tratament pentru managementul HFrEF, terapia SGLT2i devenind o componentă esențială a GDMT.

În cazul pacienților cu HFrEF, terapia SGLT2i este recomandată la pacienții simptomatici stabiliți la doze maxim tolerate sau cu intoleranțe documentate la GDMT constând în IECA sau ARB, sau ARNI și  $\beta$ -blocant și MRA. Deși terapia SGLT2i este un plus binevenit la GDMT, există câteva întrebări clinice persistente.



***Pacienții trebuie să fi atins dozele țintă ale terapiei medicale standard înainte de inițierea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Pentru a obține întregul beneficiu al terapiilor de bază ale HFrEF, ar trebui depuse toate eforturile pentru a atinge dozele țintă, însă în contextul real, acest lucru nu este întotdeauna posibil din cauza efectelor secundare legate de doză. Astfel, atingerea dozelor maxim tolerate ale terapiei de fond nu este o condiție prealabilă înainte de inițierea tratamentului adițional cu SGLT2i pentru a obține beneficii cardiovasculare, indiferent de nivelul atins al dozelor țintă ale terapiei de bază.

***Ar trebui să fie adăugați în terapie antagoniștii receptorilor mineralocorticoizi (MRA) înainte de utilizarea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Utilizarea inițială a MRA în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a fost > 70% din cauza criteriilor de includere care necesitau sau încurajau utilizarea MRA. O subanaliză recentă a studiilor EMPEROR-Reduced a demonstrat că utilizarea MRA nu a influențat insuficiența cardiacă sau rezultatele renale.

Cu toate acestea, studiul a sugerat că tratamentul adițional cu SGLT2i a îmbunătățit aderența MRA, o constatare importantă în cazul populației cu insuficiență cardiacă cu risc ridicat și un alt beneficiu propus al inițierii SGLT2i. Deoarece MRA sunt asociate cu reduceri semnificative ale rezultatelor obiectivelor finale clinice (cu valori ale rezultatelor comparabile sau mai mari decât valorile rezultatelor din studiul clinic cu SGLT2i), precum și cu o familiaritate ridicată a clinicianului, o tolerabilitate bună a pacientului și un cost scăzut, este de recomandat utilizarea MRA la pacienții cu IC înainte de utilizarea SGLT2i, atunci când este posibil din punct de vedere clinic.

Cu toate acestea, dacă intoleranța la substanță împiedică utilizarea MRA, SGLT2i este o alternativă acceptabilă. Scenariile care ar favoriza utilizarea SGLT2i în locul MRA includ evenimentele adverse, cum ar fi hiperkaliemia sau ginecomastia. În plus, MRA nu prezintă beneficiul renal al SGLT2i, prin urmare, dacă clinicianul identifică un pacient cu risc crescut de complicații renale, SGLT2i poate fi un agent terapeutic mai adecvat.

***Ar trebui adăugați în terapie inhibitorii neprilizinei și ai receptorilor angiotensinei (ARNI) înainte de utilizarea inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză 2?***

Utilizarea inițială a ARNI în studiile DAPA-HF și EMPEROR-Reduced a fost < 20%, criteriile de includere necesitau o anumită formă de inhibitor al sistemului renină-angiotensină (IECA, ARB sau ARNI), dar nu în mod specific ARNI. Deoarece ARNI și SGLT2i sunt asociate cu îmbunătățiri similare în ceea ce privește insuficiența cardiacă, mortalitatea și rezultatele îmbunătățirii calității vieții și sunt ambele medicamente inovative costisitoare, alegerea clinicianului și preferința pacientului (profilul efectelor secundare, dozarea o dată pe zi versus de două ori pe zi) pot juca un rol mai important în delimitarea terapiei între acești doi agenți. Un alt factor de luat în considerare este funcția renală. Deși ambii agenți determină o atenuare a deteriorării renale, SGLT2i pare să prezinte un efect terapeutic mai pronunțat și să reducă semnificativ manifestările bolii renale severe, cum ar fi progresia spre stadiile terminale ale bolii renale și moartea renală. Dacă se ia decizia de a ocoli terapia cu MRA și/sau ARNI pentru terapia



SGLT2i, este demonstrat faptul că beneficiile cardio-renale ale SGLT2i au fost obținute indiferent de terapia standard utilizată. În plus, ambele terapii s-au dovedit a fi rentabile la pacienții cu HFrEF și prezintă o valoare comparabilă una cu cealaltă (10).

*Prin urmare, putem afirma că insuficiența cardiacă cronică cu fracție de ejeție redusă reprezintă o afecțiune gravă și cronic debilitantă care pune în pericol viața pacienților, iar terapia cu empagliflozin reprezintă singura terapie care se adresează întregului spectru cardio-renalo-metabolic ce caracterizează această afecțiune severă, ca terapie adițională terapiei standard instituite, îmbunătățind speranța de viață a acestor pacienți.*

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

**Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1 ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8-13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	



4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

## 6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI EMPAGLIFLOZINUM** și **DC JARDIANCE** întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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 asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI EMPAGLIFLOZINUM** și **DC JARDIANCE** pentru indicația: „Jardiance este indicat pentru tratamentul pacienților adulți simptomatici cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejeecție redusă, ca terapie combinată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei și neprilizinei (ARNI) și un betablocant și/sau un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA), cu adresabilitate specifică pentru populația de pacienți cu patologie cardio-renalo-metabolică”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP JARDIANCE (Jardiance, INN-empagliflozin (europa.eu))
2. European Heart Journal (2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure | European Heart Journal | Oxford Academic (oup.com))
3. HAS Franța (1 (has-sante.fr))
4. NICE GUIDELINES (Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (nice.org.uk))





5. SMC ADVICE (06 March 2002 ([scottishmedicines.org.uk](http://scottishmedicines.org.uk)))
6. IQWiG (A21-148 - Empagliflozin - Addendum zum Auftrag A21-93 - Version 1.0 ([iqwig.de](http://iqwig.de)))
7. G-BA DECIZIE (Beschluss ([g-ba.de](http://g-ba.de)))
8. ESC GUIDELINES 2021 (<https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045?login=false>)
9. [https://www.cardioportal.ro/wp-content/uploads/2018/04/comunicat-presa-insuficien%C8%9B%C4%83-cardiac%C4%83\\_20-martie-2018-final\\_dv1.pdf](https://www.cardioportal.ro/wp-content/uploads/2018/04/comunicat-presa-insuficien%C8%9B%C4%83-cardiac%C4%83_20-martie-2018-final_dv1.pdf)
10. Optimizing sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor use in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A collaborative clinical practice statement, American Journal of Preventive Cardiology 6 (2021) 100183 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8315663/>)
11. Estimarea beneficiilor terapiliilor farmacologice modificatoare ale bolii pe durata de viață a pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă: o analiza comparativă a trei randomizate controlate, The Lancet, Elsevier 2020 (<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-02863402/document>)
12. The LANCET Diabetes & Endocrinology vol.10,ian.2022(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858721002928>)

Raport finalizat la data de: 05.05.2022

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

