



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚII: tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic

- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței

- în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Data depunerii dosarului	28.02.2017
Număr dosar	22560

PUNCTAJ: 55/70/85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Empagliflozinum

1.2.1. DC: Jardiance 10 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Jardiance 25 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: A10BK03

1.4. Data eliberării APP: 22.05.2014

1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse, Germania

1.6. Tip DCI: DCI nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	1) 10 mg 2) 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1) cutie x blistere perforate din PVC/ Al pentru eliberarea unei unitati dozate x 30 comprimate filmate 2) cutie x blistere perforate din PVC/ Al pentru eliberarea unei unitati dozate x 30 comprimate filmate

1.8. Preț (Lei)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1) 203.81 lei 2) 203.81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1) 6.79 lei 2) 6.79 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Jardiance [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic - ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței - în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.	Doza inițială recomandată de empagliflozin este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și în terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă RFG _e ≥60 ml/min/1,73 m ² și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.	Nu este menționată.



Insuficiență renală

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinei este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu $RFGe \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau $ClCr \geq 60 \text{ ml/min}$.

Administrarea empagliflozinei nu trebuie inițiată la pacienți cu $RFGe < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau $ClCr < 60 \text{ ml/min}$. La pacienții care tolerează empagliflozina, la care valorile $RFGe$ scad în mod persistent sub $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau $ClCr$ sub 60 ml/min , doza de empagliflozina trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinei trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale $RFGe$ aflate persistent sub $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sau cu valori ale $ClCr$ aflate persistent sub 45 ml/min .

Empagliflozina nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozina este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

Vârșnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozinei la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică definită (DDD) pentru empagliflozina este 17.5 mg .

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Empagliflozinum a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare pentru următoarele indicații [2]:

„tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic - ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței - în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat”.

Sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului amintit pentru aceeași indicație. Primul raport (CT 13754) cuprinde avizul Comisiei de Transparență acordat la data de 17 decembrie 2014, iar cel de-al doilea raport (CT 15171) cuprinde avizul Comisiei de Transparență acordat la data de 19 octombrie 2016.

Primul raport de evaluare a fost publicat pe site-ul oficial francez la 04 martie 2015. Rezumatul rezultatelor studiilor analizate este prezentat în tabelul următor:



Tabel 1: Rezultatele eficacității medicamentului empagliflozinum conform raportului CT 13754

Indicații	Caracteristicile pacienților incluși	Brațe de tratament	Rezultatele obținute în funcție de obiectivul principal: variația nivelului HbA1c
Monoterapie (Studiu clinic 1245.20)	Pacienți cu DZ tip 2 insuficient controlat prin măsuri igieno-dietetice HbA1c $\geq 7,0\%$ și $\leq 10\%$	Placebo (n=228) Empagliflozină 10 mg (n=224) Empagliflozină 25 mg (n=224) Sitagliptină (N=223)	La 24 săptămâni: Diferența medie ajustată: • între empagliflozină 10 mg și placebo: -0,74% (IC 97,5%: [-0,90; -0,57], p<0,0001) • între empagliflozină 25 mg și placebo: -0,85% (IC 97,5%: [-1, 01; -0,69], p<0,0001)
Dublă terapie cu metformin (Studiul clinic 1245.28)	HbA1c $\geq 7,0\%$ și $\leq 10\%$ în pofida dozării zilnice de metformin la doza maximă tolerată ≥ 1500 mg/zi stabilă timp de cel puțin 12 săptămâni anterior randomizării	Glimepiridă (n=780): doza inițială de 1mg per os, titrată ulterior până la maxim 4mg/zi Empagliflozină (n=765): 25 mg pe zi, per os Medicamentele investigate au fost asociate cu metformin (MET) administrat într-o doză stabilă la includerea în studiu.	La 104 săptămâni: Diferența medie ajustată: -0,11% (IC 97,5%: [-0,20; -0,01], p<0,0001) Limita superioară a intervalului de confidență IC 97,5% între grupuri a fost < valoarea prag predefinită de 0,3: noninferioritate între biterapia empagliflozină + MET comparativ cu biterapia glimepiridă + MET (p <0,0001). (superioritate p = 0,0153)
Dublă terapie cu metformin (Studiul clinic 1245.23a)	HbA1c $\geq 7,0\%$ și $\leq 10\%$ în pofida dozării zilnice de metformin la doza maximă tolerată ≥ 1500 mg/zi stabilă timp de cel puțin 12 săptămâni \pm sulfamidă hipoglicemiantă Pacienții selectați care au	Placebo (n=207) Empagliflozină 10 mg (n=217) Empagliflozină 25 mg (n=213) Medicamentele investigate au fost asociate cu metformin	La 24 săptămâni: Diferența medie ajustată: • între empagliflozină 10 mg și placebo: -0,57% ($\pm 0,07\%$); IC 97,5% : [- 0,72 ; -0,42] ; p<0,0001 • între empagliflozină 25 mg și placebo: -0,64% ($\pm 0,07\%$); (IC 97,5%: [-0,79; -0,48], p<0,0001)
Triplă terapie cu metformin + sulfamidă hipoglicemiantă (Studiul clinic 1245.23b)	avut HbA1c $\geq 7,0\%$ și $\leq 10\%$ au fost împărțiți în două cohorte separate, în funcție de tratamentul de includere, fie cu metformin în monoterapie (studiul 1245.23a), fie cu metformin și sulfoniluree (studiul 1245.23b).	Placebo (n=225) Empagliflozină 10 mg (n=225) Empagliflozină 25 mg (n=216) Medicamentele investigate au fost asociate cu metformin și cu sulfamidă	La 24 săptămâni: Diferența medie ajustată: • între empagliflozină 10 mg și placebo: -0,64% ($\pm 0,07\%$); IC 97,5% : [- 0,79 ; -0,49] ; p<0,0001 • între empagliflozină 25 mg și placebo: -0,59% ($\pm 0,07\%$); (IC 97,5%: [-0,74; -0,44], p<0,0001)



(continuare)

Indicații	Caracteristicile pacienților incluși	Brațe de tratament	Rezultate ce privesc obiectivul principal: variația nivelului HbA1c
Asociere cu insulina - dublă sau triplă terapie (Studiul clinic 1245.33)	HbA1c >7,0% și ≤10% în pofida administrării unei doze stabile de insulină bazală (glargină sau detemir ≥20 UI/zi sau NPH ≥14 UI/zi) ± antidiabetice orale (metformin și/sau sulfamidă)	Placebo (n=170) Empagliflozină 10 mg (n=169) Empagliflozină 25 mg (n=155) Medicamentele investigate au fost asociate cu insulină bazală administrată în doză fixă și stabilă timp de 18 săptămâni după randomizare. Ulterior, timp de 60 de săptămâni, în cazul în care s-a considerat a fi necesar, schema de tratament a putut fi ajustată.	La 18 săptămâni: Diferența medie ajustată: • între empagliflozină 10 mg și placebo: -0,56% (IC 97,5%: [-0,78; -0,33], p<0,0001) • între empagliflozină 25 mg și placebo: -0,70% (IC 97,5%: [-0,93; -0,47], p<0,0001)
Asociere cu insulina - dublă sau triplă terapie (Studiu clinic 1245.49)	HbA1c ≥ 7,0% și ≤10% în pofida administrării unei doze stabile de insulină bazală/bolus asociată sau nu cu metformin (doza totală de insulină a fost de >60 UI/zi)	Placebo (n=188) Empagliflozină 10 mg (n=186) Empagliflozină 25 mg (n=189) Medicamentele investigate au fost asociate cu insulină bazală administrată în doză fixă și stabilă timp de 18 săptămâni după randomizare. Ulterior, timp de 22 de săptămâni, în cazul în care s-a considerat a fi necesar, schema de tratament a putut fi ajustată.	La 18 săptămâni: Diferența medie ajustată: • între empagliflozină 10 mg și placebo: -0,44% (IC 97,5%: [-0,61; -0,27], p<0,0001) • între empagliflozină 25 mg și placebo: -0,52% (IC 97,5%: [-0,69; -0,35], p<0,0001)



Rezultatele studiului clinic prin care s-a urmărit evaluarea eficacității și siguranței monoterapiei cu empagliflozină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlați prin măsuri igieno-dietetice, naivi la terapia cu metformin, nu au fost luate în considerare de către experții francezi datorită neconcordanței existente între caracteristicile populației incluse în studiu și cele ale populației indicate de RCP Jardiance. Conform RCP aprobat de Agenția Europeană a Medicamentului, empagliflozina este rezervată pacienților care prezintă intoleranță la metformin.

Asocierea dintre empagliflozină și sulfonamidă nu a fost evaluată datorită absenței datelor clinice.

Dubla-terapie empagliflozină + insulina a fost evaluată sub aspectul eficacității și siguranței în 2 dintre studiile clinice analizate de experții francezi. Datorită înrolării unui număr mic de pacienți pretratați cu insulină, care au primit în studiu dubla-terapie empagliflozină + insulina (mai puțin de 15% pacienți în studiul 1245.33 și aproximativ 30% pacienți în studiul 1245.49), rezultatele obținute nu au putut fi interpretate în mod fiabil.

Eficacitatea triplei terapii empagliflozină + insulină + metformin a fost urmărită în studii care au inclus populații heterogene de pacienți, în care doar 40% dintre pacienți (în studiul 1245.33) și aproximativ 70% dintre pacienți (în studiul 1245.49), au fost insuficient controlați cu dubla terapie: insulină + metformin. Întrucât variația nivelului HbA1c a reprezentat un obiectiv explorator, rezultatele obținute nu au putut fi interpretate adecvat. În plus, durata studiilor a fost foarte scurtă pentru evaluarea eficacității: 18 luni.

Alt studiu în care a fost investigată asocierea dintre empagliflozină + metformin, versus placebo (1245.23a) nu au evidențiat nicio diferență notabilă în privința eficacității între dozele de empagliflozin administrate. Însă administrarea triplei terapii empagliflozină + metformin + sulfoniluree, în studiul 1245.23b, a relevat o diferență importantă a variației HbA1c, comparativ cu placebo, în favoarea dozei de 10mg empagliflozină (comparativ cu doza de 25 mg empagliflozină). Având în vedere rezultatele provenite din studiile 1245.23a și 1245.23b, Comisia și-a exprimat rezervele privind oportunitatea utilizării dozei de 25 mg/zi empagliflozină.

Cu precauție au fost privite și rezultatele obținute în studiul 1245.28. Chiar dacă acestea au evidențiat superioritatea d.p.d.v. statistic a terapiei cu empagliflozină versus glimepiridă, regimul de dozare nu a fost considerat adecvat de către experții francezi: au fost comparate rezultatele obținute cu doza maximă de empagliflozină (25 mg) cu cele obținute utilizând doza uzuală de glimepiridă de 1 și 4 mg/zi (în timp ce doza maximă aprobată în RCP pt. glimepiridă era de 6mg/zi).

Eficacitatea medicamentului empagliflozin a fost evaluată și la o populație specială de pacienți: diagnosticată cu boală renală. Evaluatorii francezi au analizat rezultatele unui studiu clinic desfășurat pe o perioadă de 24 de săptămâni care a înrolat pacienți cu insuficiență renală și diabet zaharat de tip 2 inadecvat controlat prin tratament antidiabetic adecvat (HbA1c = [7,0; 10,0]). Acesta a evidențiat o reducere modestă, de relevanță clinică discutabilă, a valorilor HbA1c sub tratament cu empagliflozină versus placebo: -0.42% [-0.56, -0.28] ($p < 0,0001$), la pacienții cu boală renală moderată.

La pacienții cu diabet zaharat slab controlat de tip 2 și hipertensiune (valoare ale tensiunii arteriale sistolice între 130 și 159 mm Hg și ale tensiunii arteriale diastolice între 80 și 99 mmHg), administrarea empagliflozinei (indiferent de doza utilizată de 10 mg și 25 mg) pe termen scurt (12 săptămâni) a determinat reducerea valorilor crescute ale glicemiei și ameliorarea nivelului crescut al HbA1c, înregistrându-se o diferență față de placebo de: -0.62 sau -0.65%. Empagliflozina (indiferent de doză), a produs în decurs de 24 de ore scăderea valorii medii a tensiunii arteriale sistolice.



Date privind influențarea morbidității și mortalității de către empagliflozină nu au fost disponibile la momentul evaluării, ele fiind așteptate sfârșitul anului 2015.

Analiza profilului de siguranță a fost efectuată luând în calcul populația de pacienți înrolată în studii clinice de fază I, II și III. S-a observat că procentul de pacienți care au prezentat cel puțin un eveniment advers a fost similar între grupurile de pacienți tratate cu următoarele medicamente: empagliflozin 10 mg (68,1%) sau empagliflozin 25 mg (69,5%), alt medicament antidiabetic-comparator (70,4%) sau placebo (68,6%). Evenimentele adverse raportate au fost, în cea mai mare parte, ușoare până la moderate. Aproximativ 10% dintre pacienții din fiecare grup au raportat un eveniment advers grav, iar 5% dintre pacienți au prezentat cel puțin un EA care a determinat întreruperea tratamentului.

EA cel mai frecvent raportate și considerate de investigator ca fiind legate de tratamentul cu empagliflozin au fost:

- "infecții și infestări" (vulvovaginită micotică, micoză genitală, candidoză vulvovaginală); Procentul de pacienți cu infecții genitale (dpdv al frecvenței în valoare absolută și al incidenței ajustată în funcție de expunerea la tratament) a fost mai mare în grupul tratat cu empagliflozină comparativ cu grupul care a primit medicamentul comparator:

- 1,0% în grupul placebo (incidență de 1,27 la 100 pacient/an), 1,1% în grupurile de comparație (placebo sau glicemipiridă sau metformin sau sitagliptină) (incidență de 1,24 per 100 pacienți/an)
- 4,4% în grupurile tratate cu 10 mg de empagliflozină (incidență de 5,02 la 100 pacienți/an) și 4,7% în grupurile care au primit 25 mg de empagliflozină (incidență de 5,05 la 100 pacienți/an)

- "tulburări renale și ale căilor urinare" și "atenționări generale" legate de diureza osmotică (în legătură cu mecanismul de acțiune al empagliflozinei): polakiuria, poliuria și senzația de sete; Proporția pacienților cu infecții ale tractului urinar (dpdv al frecvenței în valoare absolută și al incidenței ajustată în funcție de expunerea la tratament) a fost similară între grupurile de tratament, cu o frecvență cuprinsă între 8 și 9%.

- "afecțiuni ale organelor reproducătoare și ale sânelui" asociate cu infecțiilor genitale micotice: prurit genital, prurit vulvovaginal, balanită; Proporția de pacienții care au avut o infecție genitală a fost de două ori mai mare la femei (6,9% sub empagliflozină) comparativ cu bărbații (3,3% în cazul empagliflozinei). Intensitatea infecțiilor genitale a fost ușoară până la moderată.

Tratamentul cu empagliflozină nu a condus la creșterea hipoglicemiei confirmate, în majoritatea studiilor. Doar în studiile în care pacienții au fost tratați cu metformin și sulfoniluree, frecvența hipoglicemiei confirmate a fost mai mare în grupurile tratate cu empagliflozină comparativ cu grupul care a primit placebo. Frecvența hipoglicemiei confirmate în grupul tratat cu empagliflozină a fost mai mică decât cea înregistrată în grupul tratat cu glicemipiridă: 2,5% (19/765) versus 24,2% (189/780).

În toate studiile, proporția pacienților cu depleție volemică, eveniment advers legat de mecanismul de acțiune al empagliflozinei (din punct de vedere al frecvenței în valoare absolută și al incidenței ajustate în funcție de expunerea la tratament) a fost foarte mic (între 1,2% și 1,5%), dar similar între toate grupurile de tratament.

Poziționarea medicamentului empagliflozin în cadrul strategiei terapeutice de control al DZ tip 2

Scopul tratamentului în cazul diabetului de tip 2 este reducerea morbidității și mortalității, în principal printr-un control glicemic adecvat. În acord cu recomandările agenției franceze din 2013,



obiectivul glicemic al pacienților cu diabet zaharat de tip 2 trebuie definit pentru fiecare pacient în funcție de comorbiditățile prezente și de speranța de viață: ținta HbA1c variază între 6,5% și 8%. Pentru majoritatea pacienților este recomandată o țintă HbA1c mai mică sau egală cu 7%. Tratamentul cu medicamente trebuie inițiat sau reevaluat dacă HbA1c este mai mare de 7%.

În monoterapie

În conformitate cu recomandările agenției franceze, în general, dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida punerii în aplicare a măsurilor dietetice, trebuie introdusă monoterapia cu metformin ca prima linie sau, în caz de contraindicații, sulfamide (în cazul contraindicațiilor la aceste două medicamente, se recomandă inhibitori ai repaglinidei sau alfa-glucosidazei).

Datorită absenței datelor privind pacienții care prezintă contraindicații sau intoleranță la metformin și a datelor privind alternativele terapeutice recomandate, monoterapia cu empagliflozin nu a putut fi poziționată în cadrul strategiei terapeutice de control al diabetului zaharat de tip 2 dezechilibrat în pofida măsurilor adecvate de igienă și dietă, la această populație.

În terapia dublă cu medicamente antidiabetice orale

Dacă obiectivul glicemic nu este atins cu monoterapie, dubla terapie recomandată ca primă linie este reprezentată de asocierea dintre metformin și sulfoniluree, terapie care necesită monitorizarea greutății corporale și apariția episoadelor hipoglicemice.

În cazul intoleranței sau contraindicațiilor la sulfoniluree, metformin poate fi asociat cu inhibitori ai alfa-glucosidazei, inhibitori ai DPP4 / gliptinei și repaglinidă. În studiile clinice furnizate, empagliflozina 10 mg sau 25 mg în asociere cu metformin a fost superioară față de placebo, la 24 de săptămâni (fără o diferență semnificativă între cele două doze). Eficacitatea în ceea ce privește reducerea HbA1c a fost modestă la 104 săptămâni, pe baza unui studiu de non-inferioritate și respectiv de superioritate a empagliflozinei utilizată la doza maximă de 25 mg/zi comparativ cu doza uzuală de glicemipiridă (1-4 mg/zi).

Având în vedere aceste date, empagliflozin reprezintă una dintre opțiunile terapeutice, de asociere cu metformin în cazurile de intoleranță sau contraindicații la sulfoniluree.

În absența datelor clinice disponibile, empagliflozina nu poate fi recomandată în terapia asociată cu sulfoniluree.

În terapia triplă cu agenți antidiabetici orali

Dacă ținta glicemică nu este atinsă în pofida dublei terapii metformin + sulfoniluree, se recomandă asocierea unui inhibitor de alfa-glucosidază sau gliptină.

În studiile clinice, empagliflozina în doză de 10 sau 25 mg, asociată cu metformin și o sulfoniluree a fost superioară față de placebo la 24 săptămâni, cu o scădere mai mare a HbA1c în grupul tratat cu empagliflozina de 10 mg/zi comparativ cu grupul tratat cu empagliflozina în doză de 25 mg/zi. Nivelul de eficacitate pare modest. Pe baza acestor date, experții francezi au considerat că empagliflozina reprezintă o alternativă terapeutică pentru tratamentul triplu asociat cu metformin și sulfoniluree.



În asociere cu insulina

Interesul pentru menținerea medicamentelor antidiabetice orale trebuie evaluat în funcție de beneficiile așteptate pentru fiecare medicament. Astfel, dacă este cazul, poate fi continuată administrarea de metformin sau sulfonamide (după ajustarea dozei).

În studiile clinice furnizate de compania care a solicitat evaluarea, empagliflozina a fost evaluată în asociere cu insulina și alte antidiabetice orale, însă proporția pacienților pretratați cu insulină în monoterapie a fost destul de mică (15 sau 30%, în funcție de studiu). Pacienții insuficient controlați cu insulină + metformin au reprezentat 40% din populația înrolată într-un studiu și respectiv 70% din populația care a participat la cel de-al doilea studiu analizat de evaluatorii francezi.

Rezultatele în ceea ce privește variația HbA1c la această categorie de pacienți nu a putut fi cuantificată, întrucât analiza pe subgrupuri populaționale nu a fost prevăzută în protocolul de studiu, având un caracter explorator.

În plus, evaluarea eficacității terapiei de asociere empagliflozină + insulina (\pm metformin) a fost efectuată pe o durată scurtă de 18 săptămâni.

Având în vedere dificultățile de transferabilitate a acestor rezultate pentru pacienții cu dublă terapie cu insulină precum și faptul că asociațiile terapeutice validate ca dublă terapie sunt insulină + metformin și insulină + sulfoniluree, medicamentul Jardiance nu poate fi recomandat în terapia dublă de asociere cu insulina.

Pe de altă parte, medicamentul Jardiance reprezintă o opțiune de terapie triplă, în asociere cu insulină și metformin.

Populații speciale:

Beneficiul adăugării de empagliflozin în doză de 25 mg la pacienții cu boală renală moderată și DZ tip 2 necontrolat, sub terapia adecvată antidiabetică, pare modest.

Trebuie reamintit faptul că, din cauza acțiunii diuretice a medicamentului empagliflozin, se recomandă prudență în administrare, pentru pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale ar putea reprezenta un risc:

- ✓ pacienți cu boală cardiovasculară,
- ✓ pacienți cu un istoric de hipotensiune arterială aflați sub terapie antihipertensivă
- ✓ pacienți cu vârsta de 75 ani și peste.

În concluzie, Comisia de Transparență a considerat că serviciul medical oferit de Jardiance este:

- **insuficient în monoterapie și în terapia dublă cu insulină sau cu sulfoniluree**, pentru fi luat în considerare pentru rambursare în sistemul național de asigurări de sănătate
- **modest în terapia dublă cu metformin, în terapia triplă cu metformin și sulfoniluree, precum și în terapia triplă cu metformin și insulină.**

Comisia a emis un aviz pozitiv pentru înscrierea medicamentului empagliflozina pe lista de medicamente compensate pentru asigurați și pe lista de medicamente autorizate pentru uz în colectivități, ca dublă terapie în asociere cu metformin, triplă terapie cu metformin și o sulfoniluree și ca terapie triplă în asociere cu metformin și insulină.



Procentul de rambursare propus pentru aceste indicații a fost 30%.

În măsura în care studiile de evaluare a eficacității și toleranței pentru medicamentul empagliflozină față de comparatori activi nu scot în evidență avantajul clinic al medicamentului empagliflozina, Comisia apreciază că acest produs medicamentos **nu aduce îmbunătățiri serviciilor medicale oferite (ASMR V)** în îngrijirea pacienților diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2 în asociere cu alți agenți hipoglicemici, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control adecvat al glicemiei.

Cel de-al doilea raport de evaluare a fost publicat pe site-ul oficial francez la 12 ianuarie 2017. Au fost analizate rezultatele provenite dintr-un singur studiu clinic: EMPA-REG-OUTCOME [3].

Obiectivul principal al studiului a fost evaluarea siguranței cardiovasculare și în al doilea rând, al eficacității pe termen lung a empagliflozinei (10 mg și 25 mg) comparativ cu placebo, în asociere cu terapiile standard, la pacienții cu risc cardiovascular crescut.

Acest studiu a fost realizat în conformitate cu recomandările din 2008 ale Agenției de reglementare în domeniul medicamentelor și alimentelor din SUA, de efectuare a unui studiu clinic de siguranță care să demonstreze că medicamentul nu determină creșterea riscului cardiovascular.

Studiul EMPA-REG-OUTCOME, randomizat, dublu-orb, controlat, a inclus 7020 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu risc cardiovascular crescut.

Obiectivul primar a fost reprezentat de timpul până la debutul unuia dintre următoarele 3 evenimente cardiace majore confirmate, care au alcătuit criteriul compozit 3P-MACE (3 evenimente adverse cardiace majore): deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal (cu excepția infarctului miocardic silențios), accident vascular cerebral non-fatal.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- ✓ diagnostic pozitiv de diabet zaharat de tip 2,
- ✓ bărbați și femei cu vârsta ≥ 18 ani (≥ 20 ani în Japonia; ≥ 18 ani și ≤ 65 de ani în India)
- ✓ indicele de masă corporală (IMC) ≤ 45 kg/m²,
- ✓ dieta adecvată + practicarea activității fizice \pm medicamente antidiabetice (fără pioglitazonă în Japonia)
- ✓ tratamentul antidiabetic neschimbat timp de 12 săptămâni anterior randomizării; dacă pacientul a fost tratat cu insulină, cu 12 săptămâni anterior randomizării, doza zilnică totală de insulina nu trebuie modificată cu mai mult de 10%, cu excepția situațiilor care necesită această abordare
- ✓ $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%$ la screening-ul pentru pacienții tratați cu antidiabetice sau $7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 9,0\%$ la selecție pentru pacienți naiv la orice tratament antidiabetic,
- ✓ rata de filtrare glomerulară (GFR) $> / = 30$ ml/min /1,73 m²
- ✓ pacienți cu "risc cardiovascular înalt" definit de prezența a cel puțin unui eveniment, din următoarele enumerate:
 - istoric confirmat de infarct miocardic cu > 2 luni înainte de obținerea consimțământului informat,
 - dovezi documentate de boală coronariană, afectarea a 2 artere coronariene majore sau:



- prezența unei stenoze semnificative corespunzătoare unei reduceri a diametrului luminal de $\geq 50\%$ în timpul angiografiei (coronariană sau tomografică)
- istoric de revascularizare (angioplastie coronariană percutanată transluminală \pm implantare de stent sau bypass) cu > 2 luni anterior obținerii consimțământului informat,
- asocierea unui istoric de revascularizare a unei artere coronariene majore și stenoza semnificativă (stenoza luminală $\geq 50\%$) a altei artere coronariene majore
 - dovezi de boală coronariană, afectarea unei singure artere coronariene de stenoză ($> 50\%$) și:
- test de stres pozitiv,
- spitalizare anterioară pentru angina instabilă în ultimele 12 luni anterioare selecției
- ✓ ultimul episod de angină instabilă cu > 2 luni anterior obținerii consimțământului informat cu dovezi confirmate de boală coronariană, indiferent de numărul de artere afectate
- ✓ istoric de accident vascular cerebral ischemic sau de accident vascular cerebral hemoragic cu > 2 luni anterior obținerii consimțământului informat,
- ✓ prezența documentată de boală arterială periferică (simptomatică sau nu), cum ar fi:
 - angioplastia anterioară a membrelor, plasarea de stent sau bypass
 - amputarea unui membru datorită insuficienței circulatorii,
 - imagine angiografică de stenoză arterială periferică semnificativă ($> 50\%$) la cel puțin un membru; sau dovezi (care nu au putut fi apreciate invaziv) de stenoză arterială periferică semnificativă ($> 50\%$ sau semnificativ hemodinamic) la cel puțin un membru sau indicele brahial al gleznei $< 0,9$.

Principalele criterii de neincluere în studiu au fost:

- hiperglicemie, cu nivel de glucoză $> 2,40$ g/l ($> 13,3$ mmol/l) à jeun, în timpul fazei de „run-in” în care s-a administrat placebo, valoare confirmată printr-o nouă testare (care nu a fost efectuată în aceeași zi);
- sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor (TIA) survenit cu 2 luni anterior obținerii consimțământului informat
- indicație de chirurgie cardiacă sau angioplastie, programată în următoarele 3 luni
- rata de filtrare glomerulară estimată (< 30 ml / min / $1,73$ m² (insuficiență renală severă)
- antecedente personale patologice de cancer (cu excepția carcinomului bazocelular) și/sau tratament oncologic inițiat în ultimii 5 ani,
- contraindicații la tratament datorită comorbidităților asociate în conformitate cu RCP medicamentos

Obiectivul secundar major: timpul până la apariția unuia dintre următoarele 4 evenimente cardiace majore (confirmate de o comisie externă independentă) care alcătuiesc criteriul compozit 4P-MACE:

- deces cardiovascular (inclusiv accident vascular cerebral fatal și infarct miocardic fatale)
- infarct miocardic non-fatal (cu excepția infarctului miocardic silențios)
- accident vascular cerebral nonfatal,
- spitalizare pentru angina instabilă.



Au fost prevăzute și alte criterii cardiovasculare în cadrul protocolului, inclusiv apariția și timpul până la apariția deceselor de cauză cardiovasculară, a deceselor indiferent de cauză, datorate infarctului miocardic, evenimentelor cerebrovasculare sau insuficienței cardiace.

Schema studiului

Studiul a inclus o perioadă de „run-in” cu durată de 2 săptămâni în care s-a administrat placebo pacienților înrolați, care a permis selecția pacienților în vederea randomizării.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 astfel:

- brațul cu placebo + tratament standard
- brațul cu empagliflozină 10 mg, administrat 1 dată/zi + tratament standard
- brațul cu empagliflozină 25 mg, administrat 1 dată/zi + tratament standard.

Pacienții randomizați au primit placebo sau empagliflozin, în asociere cu agenți antidiabetici standard (pentru pacienții pretratați cu medicamente antidiabetice) și tratamente optime pentru hipertensiune arterială și/sau hipercolesterolemie. După randomizare, terapia standard antidiabetică nu a putut fi modificată în primele 12 săptămâni de tratament, cu excepția situațiilor care necesitau această abordare.

Din cea de-a 12-a săptămână de tratament, protocolul de studiu a permis modificarea schemelor terapeutice antidiabetice, în funcție de decizia medicului investigator. Terapia comorbidităților cu antihipertensive și hipolipemiante a putut fi modificată în funcție de situație, pe întreaga durată a studiului, conform precizărilor din protocolul de studiu. A fost planificată o perioadă de supraveghere de 30 de zile după tratament.

Pacienții randomizați au fost în cea mai mare parte bărbați (71,5%). Vârsta medie a fost de 63,1 ani (\pm 8,6 ani). Majoritatea pacienților (99%) au prezentat risc cardiovascular înalt, cu istoric de boală coronariană pentru 75,6% dintre pacienți, cu istoric de accident vascular cerebral pentru 23,3% dintre pacienți și boală arterială periferică pentru 20,8% dintre pacienți. Antecedente de hipertensiune arterială au fost raportate de 91,4% dintre pacienți, precum și de neuropatie diabetică a fost raportată de 31,3% dintre pacienți, retinopatie diabetică de 22,0% pacienți iar nefropatie diabetică de 19,5% dintre pacienți.

95,0% dintre pacienți au primit medicamente antihipertensive, 81,0% au primit un medicament hipolipemiant, iar 89,1% antiagregate plachetare.

Doar 1,8% dintre pacienți au fost naivi la tratamentul antidiabetic. Aproximativ o treime dintre pacienți au fost tratați cu monoterapie, aproximativ jumătate dintre pacienți au primit terapie dublă (cel mai adesea cu metformin și insulină) și mai puțin de 20% au fost tratați cu triplă terapie. Valoarea HbA1c la randomizare a fost de 8,07% (\pm 0,85%).

O proporție mai mare de pacienți din grupul placebo (31,5%) comparativ cu pacienții tratați cu empagliflozina indiferent de doză (19,5%) au necesitat introducerea a cel puțin un antidiabetic după primele 12 săptămâni după randomizare.

Acest studiu a demonstrat că asocierea dintre empagliflozină și terapia standard antidiabetică nu este inferioară terapiei standard antidiabetice asociată cu placebo d.p.d.v. al riscului de apariție a evenimentelor cardiace majore (rezultatul final de morbiditate și mortalitate 3P-MACE) obținându-se un HR de 0,86 (95% CI [0.74; 0.99]; $p < 0,0001$ pentru non-inferioritate, limita superioară a intervalului de încredere de 95,02% < marja de non-inferioritate de 1,3).



Una dintre dificultățile în interpretarea acestor rezultate a fost demonstrarea non-inferiorității raportată la un criteriu compozit. Utilizarea diferitelor limite de non-inferioritate în funcție de impactul clinic al fiecărui subcriteriu evaluat, sau aplicarea unei puteri statistice suficiente pentru fiecare subcriteriu care să confere greutate rezultatului pe plan clinic este de discutat.

Analizele ierarhice prevăzute în protocol au evidențiat:

- non-inferioritatea medicamentului empagliflozin comparativ cu placebo pe criteriul 4P-MACE cu o rată de hazard de 0,89 (95% CI [0,78; 1,01]; $p < 0,0001$ unilateral, pentru noninferioritate, limita superioară a intervalului de încredere 95,02% < marja de non-inferioritate de 1,3);
- superioritatea empagliflozinei față de placebo pe criteriul 3P-MACE (limita superioară a intervalului de încredere 95,02% < 1, p bilateral = 0,0382). Empagliflozina nu a fost superioară placebo, pe criteriul 4P-MACE.

Rezultatele altor obiective secundare evaluate au fost în favoarea grupului tratat cu empagliflozină comparativ cu placebo, sub aspectul numărului de decese cardiovasculare, cu un HR de 0,62 (95% CI [0,49; 0,77] $p < 0,0001$), a riscului de mortalitate indiferent de cauză, cu un HR de 0,68 (CI 95%: [0,57, 0,82], $p < 0,0001$) și a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cu un HR de 0,65 (ÎI 95%: [0,50, 0,85], $p = 0,0017$). Pe de altă parte, nu s-au evidențiat diferențe între grupuri în ceea ce privește infarctul miocardic non-fatal, AVC non-fatal, spitalizarea pentru angina instabilă sau pentru proceduri de revascularizare coronariană.

După cum s-a observat anterior în studiile clinice cu empagliflozină, infecțiile genitale au fost mai frecvente la pacienții tratați cu empagliflozină comparativ cu placebo.

Acest studiu nu a fost conceput pentru a demonstra un beneficiu asupra evenimentelor cardiovasculare cu empagliflozin, ci pentru a demonstra că empagliflozina nu a determinat o creștere a evenimentelor cardiovasculare. Rezultatele obținute, provenite de la o populație mare de pacienți cu DZ 2 și risc crescut cardiovascular, au evidențiat că empagliflozina nu induce o creștere a evenimentelor cardiovasculare comparativ cu placebo, dar totodată nu a demonstrat că acest medicament scade rata de evenimente cardiovasculare și/sau rata de decese în rândul pacienților cu DZ 2 și risc cardiovascular crescut.

Rezultatele de eficacitate obținute în privința variației nivelului de HbA1c (obiectiv secundar) rămân modeste, cu o diferență ajustată comparativ cu placebo de -0,54% (CI 95% [-0,58, -0,49]), pentru empagliflozina 10 mg ($p < 0,0001$) și -0,60% (95% CI [-0,64; -0,55]) pentru empagliflozina 25 mg ($p < 0,0001$), după 12 săptămâni de tratament. Însă studiul nu a fost conceput pentru a demonstra eficacitatea empagliflozinei în privința reducerii nivelului de HbA1c.

Experții francezi au comentat că existența condițiilor de studiu care au permis adaptarea tratamentelor antidiabetice după săptămâna a 12-a (rata de ajustare a terapiei fiind mai mare în grupul placebo decât în grupurile cu empagliflozină), a tratamentelor antihipertensive și hipolipemiante administrate sunt caracteristice unui studiu pragmatic.

Impactul asupra calității vieții nu a fost documentat. Impactul Jardiance asupra îngrijirii medicale nu este de așteptat. Transferabilitatea datelor din studiu în practica clinică nu este complet garantată, din cauza utilizării în cadrul studiului a regimurilor de tratament care nu corespund neapărat strategiei terapeutice recomandate.



După semnalul privind riscul de cetoacidoză, pentru care autoritățile europene au concluzionat că raportul beneficiu / risc al clasei de inhibitori SGLT2 este menținut, s-a făcut o evaluare europeană a riscului de amputare a membrelor inferioare (degetelor) printr-un studiu în care s-a administrat canagliflozină. Comisia de Transparență a subliniat că va urmări rezultatele acestei evaluări.

Experții francezi au apreciat că raportul beneficiu/risc pentru empagliflozină:

- rămâne necantifiabil în monoterapie, terapie dublă cu insulină sau cu o sulfoniluree
- este important în terapia dublă cu metformin, terapie triplă cu metformin și sulfoniluree sau cu insulină și metformină.

Rezultatele studiului EMPA-REG OUTCOME nu au schimbat locul empagliflozinei în strategia terapeutică a diabetului de tip 2 definit anterior de Comisia de Transparență, respectiv:

- **în monoterapie:** În absența datelor privind pacienții care prezintă contraindicații sau intoleranță la metformin și de date referitoare la comparații cu alte medicamente antidiabetice, monoterapia cu empagliflozină nu are nici un loc în tratamentul diabetului de tip 2 insuficient controlat prin măsuri alimentare și stil de viață la această populație.
- **în dubla-terapie:** Jardiance este un mijloc terapeutic suplimentar în combinație cu metformin, printre medicamentele antidiabetice orale disponibile în caz de intoleranță sau contraindicație la sulfoniluree. În absența datelor clinice disponibile, Jardiance nu poate fi recomandată pentru terapia dublă cu sulfoniluree.
- **în terapia triplă:** Jardiance este o opțiune terapeutică suplimentară în combinație cu metformin și sulfoniluree, printre medicamentele antidiabetice orale recomandate.
- **în terapia dublă cu insulină:** Jardiance nu poate fi recomandat în terapia dublă cu insulină.
- **în terapia triplă cu insulină:** Medicamentul Jardiance reprezintă un mijloc suplimentar de terapie triplă, combinat cu insulină și metformină.

Trebuie reamintit faptul că, din cauza acțiunii diuretice a empagliflozinului, se recomandă prudență la pacienții pentru care o scădere a tensiunii arteriale ar putea fi la risc: pacienți cu boală cardiovasculară, cu tratament antihipertensiv, la pacienții cu un istoric de hipotensiune arterială sau la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste.

Procentul de rambursare propus pentru aceste indicații a fost de 65%.

2.2. NICE

Medicamentul empagliflozină a fost evaluat de autoritățile competente britanice care au decis rambursarea acestuia în indicațiile menționate la punctul 1.9, cu următoarele mențiuni:

- ca monoterapie, empagliflozina este recomandată pentru situațiile în care se poate administra un DPP-4, sau există contraindicații pentru sulfoniluree sau pioglitazonă (*raportul TA 390/25 mai 2016*)
- în dublă-terapie de asociere cu metformin, empagliflozina este recomandată ca opțiune pentru tratamentul diabetului de tip 2, numai dacă: sulfonilurea este contraindicată sau nu este tolerată; sau persoana prezintă un risc semnificativ de hipoglicemie sau consecințele acesteia (*raportul TA 336/25 martie 2016*) [4]



- în triplă-terapie cu metformin și sulfoniluree, sau metformin și tiazolidindionă, empagliflozina este recomandată (*raportul TA 336/25 martie 2016*)
- în asociere cu insulină ± alt antidiabetic, se recomandă administrarea de empagliflozină (*raportul TA 336/25 martie 2016*).

În primul raport publicat se precizează că solicitantul a identificat 11 studii clinice care au evaluat eficacitatea empagliflozinei ca terapie pentru DZ tip 2, însă detaliile aferente au fost depuse doar pentru 8 studii: 7 dintre ele au fost randomizate și controlate, iar ultimul a fost o extindere de studiu care a urmărit efectele produse de medicamentul testat pe termen lung (studiul clinic 1245.31). Cele 3 studii pentru care nu au fost depuse rezultatele obținute au fost: studiu clinic cu protocol 1245.20, STUDIUL EMPA-REG OUTCOM (1245.25) și studiul EMPA-REG-JAPAN (1245.52). Solicitantul nu a precizat care a fost motivul pentru care nu a depus informațiile corespunzătoare pentru cele 3 studii menționate.

Unul dintre studiile incluse în dosarul de evaluare, studiul 1245.48, care a evaluat empagliflozina administrată în monoterapia vs. placebo nu a fost luat în considerare de către experții britanici.

Studiul 1245.31, de extindere, analizat de evaluatorii institutului britanic, a inclus pacienți proveniți din 3 studii clinice: două dintre studii au evaluat terapia asociată (1245.19, 1245.23), iar unul dintre studii a evaluat monoterapia cu empagliflozină (1245.20).

Studiul 1245.23 a cuprins 2 substudii: EMPA-REG-MET, care a evaluat asocierea dintre empagliflozină + metformin și EMPA-REG-METSU, care a evaluat asocierea dintre empagliflozină + metformin + sulfoniluree.

Alt studiu, 1254.19, a evaluat dubla terapie empagliflozină + pioglitazonă sau pioglitazonă + metformin.

Două studii, 1245.33 și 1245.49, au evaluat empagliflozina ca terapie adjuvantă la insulina bazală ± alte medicamente antidiabetice.

Studiul 1245.36 (în care au fost înrolați pacienți cu boală renală) a inclus pacienți cu diverse grade de boală renală, inclusiv forma moderată până la severă. Deoarece rezumatul caracteristicilor produsului Jardiance arată că empagliflozina 10 mg și 25 mg nu trebuie să fie inițiată la pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (EGFR) mai mică decât 60 ml / min / 1,73 m², doar subgrupul pacienților cu boală renală ușoară (eGFR de 60-90 ml / min / 1,73 m²) a fost considerat relevant pentru această evaluare.

Toate studiile considerate relevante, cu excepția unui singur studiu, au avut 3 brațe de tratament: empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg și placebo.

Studiul 1245.28 a comparat asocierea dintre empagliflozina 25 mg și metformin cu asocierea dintre glicemipiridă (o sulfoniluree) și metformin.

Studiul 1245.23 a inclus un braț de tratament deschis pentru pacienți care prezentau un control glicemic foarte slab și valori ale HbA1c mai mari de 10%. Pacienții din acest braț au primit empagliflozină 25 mg.

Durata studiilor relevante a variat de la 24 săptămâni (1245.19 și 1245.23) la 2 ani (1245.28). Rezultatele privind eficacitatea și siguranța la 76 săptămâni pentru pacienții provenind în studiile 1245,19 și 1245.23 au fost disponibile în studiul 1245.31. Studiile care au evaluat empagliflozina ca terapie adjuvantă la insulină au avut durată de 78 de săptămâni (1245.33) și respectiv de 52 de săptămâni (1245.49).



Principalul obiectiv al studiilor analizate a fost reprezentat de modificarea nivelurilor de HbA1c față de valoarea inițială. Rezultatele au arătat că terapia cu empagliflozină, indiferent de doza administrată (10 mg sau 25 mg) se asociază cu o reducere semnificativă statistic a mediei valorilor HbA1c comparativ cu placebo, la pacienții cu diferite terapii de fond, inclusiv insulină. Aceste reduceri au fost menținute pe întreaga durată a tratamentului în studiul de extensie pe termen lung (1245.31). Controlul glicemic realizat cu empagliflozină 25 mg la pacienții tratați cu metformin, a fost statistic non-inferior comparativ cu glimepirida, în săptămâna 104 (în studiul 1245.28). Empagliflozina a prezentat, de asemenea, o reducere statistic semnificativ mai bună a valorilor HbA1c comparativ cu placebo la pacienții cu boală renală ușoară (1245.36). Modificarea ajustată față de valoarea inițială a mediei valorilor HbA1c din studiile relevante este rezumată în tabelul următor.

Tabel 2: Variația medie ajustată a valorilor HbA1c (%) \pm SE

STUDIUL	DURATA	PLACEBO/ COMPARATOR ACTIV	Empagliflozin 10 mg	Empagliflozin 25 mg
PACIENȚI CU TERAPIE DE FOND CU PIOGLITAZONĂ SAU CU PIOGLITAZONĂ + METFORMIN (DUBLĂ SAU TRIPLĂ TERAPIE)				
1245.19	la săptămâna 24	-0.11 \pm 0.07	-0.59 \pm 0.07	-0.72 \pm 0.07
	P value	-	<0.0001	<0.0001
1245.31 (pacienți din studiul clinic 1245.19)	la săptămâna 76	-0.01 \pm 0.07	-0.61 \pm 0.07	-0.70 \pm 0.07
	P value	-	<0.0001	<0.0001

SE=eroare standard



(continuare)

DUBLA TERAPIE: PACIENȚI CU TERAPIE DE FOND CU METFORMIN				
1245.23 (metformin doar în substudiu)	la saptamana 24	-0.13±0.05	-0.70±0.05	-0.77±0.05
	P value	-	<0.0001	<0.0001
1245.31 (pacienți proveniți din studiul 1245.23-substudiu în care s-a administrat metformin)	la saptamana 76	-0.01±0.05	-0.62±0.05	-0.74±0.05
	P value	-	<0.0001	<0.0001
1245.28 (comparat cu glimepiridă)	la saptamana 104	-0.55±0.03	-	-0.66±0.03
	P value (non-inferiority)	-	-	<0.0001
TRIPLĂ TERAPIE: PACIENȚI CU TERAPIE DE FOND CU METFORMIN + SULFONILUREE				
1245.23 (substudiu în care s-a administrat terapia de fond metformin + sulfoniuree)	la saptamana 24	-0.17±0.05	-0.82±0.05	-0.77±0.05
	P value	-	<0.001	<0.001
1245.31 (pacienți care provin din studiul 1245.23-substudiu în care s-a administrat metformin + sulfoniuree)	la saptamana 76	-0.03±0.06	-0.74±0.06	-0.72±0.06
	P value	-	<0.0001	<0.0001
TERAPIE DE ASOCIERE CU INSULINA: PACIENȚI CU TERAPIE DE FOND CU INSULINĂ +/- ALT MEDICAMENT ANTIDIABETIC				
1245.33	la saptamana 18	-0.01±0.07	-0.57±0.07	-0.71±0.07
	P value	-	<0.0001	<0.0001
	la saptamana 78	-0.02±0.09	-0.48±0.08	-0.64±0.09
	P value	-	<0.0001	<0.0001
1245.49	la saptamana 18	-0.50±0.06	-0.94±0.06	-1.02±0.06
	P value	-	<0.0001	<0.0001
	la saptamana 52	-0.81±0.08	-1.18±0.08	-1.27±0.08
	P value (non-inferiority)	-	<0.0001	<0.0001
EMPAGLIFLOZIN LA PACIENȚI CU BOALĂ RENALĂ MODERATĂ				
1245.36 (subgrup cu boala renală moderată)	la saptamana 24	0.06±0.07	-0.46±0.07	-0.63±0.07
	P value	-	<0.0001	<0.0001



(continuare)

	la saptamana 52	0.06±0.08	-0.57±0.08	-0.60±0.08
	P value	-	<0.0001	<0.0001

Obiectivele secundare importante au inclus modificarea greutateii corporale și a tensiunii arteriale față de momentul inițial.

Într-un studiu în care s-a administrat dublă terapie (1245.23 EMPA-REG MET), în săptămâna 24, empagliflozina 10 mg, comparativ cu placebo, a determinat o pierdere medie în greutate de 1,6 kg iar cu empagliflozin 25 mg, de 2,0 kg.

În mod similar, în alt studiu în care s-a administrat triplă terapie, în săptămâna 24, (în studiul 1245.23 EMP-REG METSU), s-a observat că empagliflozina 10 mg, raportată la placebo, a determinat reducerea greutateii corporale cu 1,8 kg, iar empagliflozina 25 mg a redus-o cu 2,0 kg.

Studiul de extensie pe termen lung (1245.31) a confirmat că pierderea în greutate față de valorile inițiale obținute în săptămâna 24 a fost menținută în mare parte în săptămâna 76. Ambele doze de empagliflozina, asociate insulinei bazale (în studiul 1245.33) au fost corelate cu o pierdere în greutate mult mai mare comparativ cu placebo în săptămâna 78: 3,6 kg pentru empagliflozina 10 mg și 3,1 kg pentru empagliflozina 25 mg.

În asociere cu injecții multiple zilnice de insulină (1245,49), comparativ cu placebo, empagliflozina a redus greutatea corporală medie cu 2,39 kg (doza de 10 mg) și 2,48 kg (doza de 25 mg). Reducerea tensiunii arteriale sistolice a variat de la 1,4 mm Hg în studiul de la 1245,49 până la 4,8 mm Hg în studiul 1245.23 (sub-studiu în care s-a administrat metformin).

Date privind calitatea vieții au fost colectate din 6 studii care au comparat empagliflozina cu placebo (inclusiv un studiu al empagliflozinei ca monoterapie, studiul 1245,20). Scorul mediu al indicelui de utilitate EQ-5D la momentul inițial a fost comparabil în cele 6 studii și a variat între 0,791 și 0,813. În toate studiile, adaosul de empagliflozină nu a dus la o schimbare semnificativă din punct de vedere clinic a calității vieții, cu menținerea scorului indexului de utilitate inițială EQ-5D pe parcursul studiilor.

Solicitantul a prezentat date centralizate la diferite perioade de timp (săptămânile 4, 6, 12, 18, 24, 40 și 52) provenite din 6 studii clinice. Nu a fost decelată nici o diferență în scorul EQ-5D pentru niciun subgrup, în funcție de vârstă, sex, indice de masă corporal, țară, tensiune arterială, nivel HbA1c la momentul inițial, EGFR la momentul inițial, evenimente cardiovasculare anterioare, timp de diagnostic, rasă sau de predictorul de risc cardiovascular.

Studiile au colectat date utilizând o scală vizuală analogică (EQ VAS), iar solicitantul a raportat că variația valorilor obținute cu EQ VAS, a fost similară în toate grupurile de tratament în toate perioadele de timp analizate.

În general, procentele de pacienți care au prezentat orice eveniment advers, evenimente adverse severe sau evenimente adverse care au dus la întreruperea medicamentului testat, au fost similare între grupurile tratate cu empagliflozină și placebo, pentru toate studiile. În cele mai multe studii, evenimentele adverse care au condus la întreruperea medicației testate au fost mai frecvente în grupul care a primit placebo decât în grupurile tratate cu empagliflozină. Evenimente adverse prezente la mai mult de 5% dintre pacienții randomizați, indiferent de grupul de tratament au fost: infecții ale tractului urinar, balanită,



infecții ale căilor respiratorii superioare, bronșită, nasofaringită, gripă, tuse, diaree, hipoglicemie, dislipidemie, hipertensiune arterială, artralgie, durere posterioară, durere în extremități, cefalee, amețeli și depresie.

Evenimentele hipoglicemice, infecțiile tractului urinar, infecțiile genitale, hipovolemia și fracturile au fost considerate ca fiind "evenimente adverse de interes special" și au fost raportate separat. Datele au arătat că tratamentul cu empagliflozină nu a condus la o creștere a evenimentelor hipoglicemice, cu excepția cazului în care empagliflozină a fost administrat în asociere cu o sulfoniluree (în substudiul din cadrul studiului clinic 1245.23 EMPA-REG-METSU și în cazul în care pacienții s-au deplasat din sub-studiu în studiul de extensie 1245.31) sau în asociere cu insulina, ca terapie de fond (1245.33 și 1245.49). În toate studiile, infecțiile genitale (în general de intensitate ușoară până la moderată) au fost în mod constant mai frecvente în grupurile tratate cu empagliflozină decât în cazul placebo. Incidența infecțiilor tractului urinar a fost similară în ambele grupuri de tratament - empagliflozină și placebo, deși s-a raportat că terapia cu empagliflozină se asociază cu creșterea frecvenței infecțiilor aparatului urinar în cazul femeilor.

Frecvența hipovolemiei a fost scăzută în toate studiile clinice și comparabilă între toate grupurile de tratament. Ratele de fractură au fost foarte scăzute și similare pentru toate grupurile de tratament din toate studiile cu empagliflozină.

Grupul de experți implicați în examinarea dovezilor, a considerat că studiile depuse de solicitant au fost de bună calitate metodologică, dar au comentat că absența studiilor head-to-head, care să analizeze eficacitatea și siguranța medicamentului empagliflozină versus alte medicamente antidiabetice considerate adecvate (inhibitori DPP-4 sau alți inhibitori ai SGLT-2) a fost punctul slab al dovezilor prezentate. Caracteristicile demografice au fost bine echilibrate în cadrul grupurilor de tratament, cu excepția studiului 1245.49, în care proporția bărbaților a fost mult mai mică în brațul cu placebo comparativ cu brațele de tratament cu empagliflozină (39,9% placebo, 52,2% empagliflozină 10 mg, 44,2% empagliflozină 25 mg).

Grupul de experți implicați în examinarea dovezilor, a remarcat că solicitantul nu a furnizat date privind influențarea nivelului de lipide de către empagliflozină pentru niciun studiu, însă efectele asupra profilurilor lipidelor evaluate prin studiile 1245.19 și 1245.23 fuseseră deja publicate.

Rezultatele studiului 1245.23 au arătat că, raportat la placebo, ambele doze de empagliflozină au fost asociate cu o reducere semnificativă statistic a majorității componentelor lipidelor serice.

Studiul 1245.19 a arătat, că ambele doze de empagliflozină au redus semnificativ statistic nivelul de HDL-colesterol comparativ cu placebo. Valorile altor fracțiuni de lipide nu au fost modificate semnificativ statistic.

În vederea evaluării eficacității terapiei cu empagliflozină versus alte medicamente din aceeași clasă terapeutică sau versus inhibitori de DPP4, solicitantul a depus metaanalize de rețea, care au fost invalidate de experții britanici. În urma consultărilor cu evaluatorii britanici, solicitantul a depus noi metaanalize. Acestea s-au axat pe studiile cu empagliflozină, canagliflozină, dapagliflozină și sitagliptina comparativ cu placebo. Au fost incluse și studii în care s-a administrat metformin și o sulfoniluree. Populația, rezultatele obiectivelor primare și evenimentele adverse prevăzute în noile metaanalize furnizate de solicitant au fost identice cu cele din metaanalizele depuse inițial.

Rezultatele variației nivelului de HbA1c (%) prezentate în noile metaanalize sunt detaliate în tabelul următor:



Tabel 3: Rezultatele noilor meta-analize privind variația medie a valorilor HbA1c, pornind de la valorile inițiale

Tratament	Versus placebo (95% CI)	Versus empagliflozin 10 mg (95% CI)	Versus empagliflozin 25 mg (95% CI)
Terapie dublă cu metformin (date obținute la 52 de săptămâni)			
Sulfonylurea	-0.52 (-0.64, -0.40)	0.06 (-0.08, 0.21)	0.10 (0.02, 0.17)
Empa 10 mg	-0.58 (-0.72, -0.45)	-	0.03 (-0.10, 0.16)
Empa 25 mg	-0.62 (-0.73, -0.50)	-0.03 (-0.16, 0.10)	-
Dapa 10 mg	-0.47 (-0.58, -0.36)	0.11 (-0.04, 0.27)	0.15 (0.03, 0.26)
Cana 100 mg	-0.52 (-0.68, -0.37)	0.06 (-0.11, 0.23)	0.09 (-0.03, 0.21)
Cana 300 mg	-0.65 (-0.80, -0.50)	-0.07 (-0.24, 0.10)	-0.03 (-0.15, 0.08)
Sita 100 mg	-0.52 (-0.67, -0.37)	0.07 (-0.10, 0.24)	0.10 (-0.02, 0.22)
Triplă terapie cu metformin și sulfoniluree (date obținute la 52 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-0.71 (-0.88, -0.54)	-	-0.02 (-0.19, 0.15)
Empa 25 mg	-0.69 (-0.86, -0.52)	0.02 (-0.15, 0.19)	-
Cana 100 mg	-0.75 (-0.96, -0.54)	-0.04 (-0.31, 0.23)	-0.06 (-0.33, 0.21)
Cana 300 mg	-0.97 (-1.18, -0.76)	-0.26 (-0.53, 0.01)	-0.28 (-0.55, -0.01)
Sita 100 mg	-0.60 (-0.85, -0.35)	0.11 (-0.19, 0.41)	0.09 (-0.21, 0.39)
Triplă terapie cu metformin și thiazolidindione (date obținute la 24 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-0.44 (-0.66, -0.22)*	-	0.15 (0.06, 0.36)
Empa 25 mg	-0.59 (-0.80, -0.38)*	-0.15 (-0.36, 0.06)	-
Cana 100 mg	-0.63 (-0.82, -0.44)*	-0.19 (-0.49, 0.10)	-0.04 (-0.32, 0.24)



(continuare)

Cana 300 mg	-0.77 (-0.93, -0.61)*	-0.33 (-0.61, -0.06)	-0.18 (-0.44, 0.08)
Sita 100 mg	-0.70 (-0.84, -0.56)*	-0.26 (-0.52, 0.00)	-0.11 (-0.36, 0.14)
Terapie de asociere cu insulina (datele obținute la 52 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-0.48 (-0.64, -0.33)	-	0.16 (0.00, 0.32)
Empa 25 mg	-0.64 (-0.80, -0.49)	-0.16 (-0.32, 0.00)	-
Dapa 2.5 mg	-0.40 (-0.55, -0.25)	0.08 (-0.14, 0.30)	0.24 (0.02, 0.46)
Dapa 5 mg	-0.50 (-0.65, -0.35)	-0.01 (-0.23, 0.20)	0.14 (-0.07, 0.36)
Dapa 10 mg	-0.57 (-0.72, -0.42)	-0.08 (-0.30, 0.13)	0.07 (-0.14, 0.29)

Abrevieri: Cana=canagliflozin, CI=interval de încredere, Dapa=dapagliflozin, Empa= empagliflozin, Sita=sitagliptin

- comparație cu metformin + tiazolidindionă

Tabel 4: Rezultatele noilor meta-analize privind variația medie a greutateii corporale

Tratament	Versus placebo (95%CI)	Versus empagliflozin 10 mg (95% CI)	Versus empagliflozin 25 mg (95% CI)
Dublă-terapie cu metformin (date obținute la 52 de săptămâni)			
Sulfonilurea	2.47 (1.91, 3.03)	4.22 (3.63, 4.80)	4.80 (4.50, 5.10)
Empa 10 mg	-1.75 (-2.27, -1.22)	-	0.58 (0.06, 1.10)
Empa 25 mg	-2.33 (-2.83, -1.83)	-0.58 (-1.10, -0.06)	-
Dapa 10 mg	-2.21 (-2.87, -1.55)	-0.47 (-1.17, 0.24)	0.12 (-0.41, 0.65)
Cana 100 mg	-1.98 (-2.71, -1.25)	-0.24 (-0.99, 0.51)	0.35 (-0.21, 0.90)
Cana 300 mg	-2.33 (-3.06, -1.60)	-0.59 (-1.34, 0.17)	-0.00 (-0.56, 0.55)
Sita 100 mg	0.07 (-0.69, 0.83)	1.81 (1.03, 2.60)	2.40 (1.80, 2.99)
Triplă terapie cu metformin și sulfoniluree (date obținute la 52 de săptămâni)			



(continuare)

Empa 10 mg	-2.00 (-2.49, -1.51)	-	0.05 (-0.49, 0.59)
Empa 25 mg	-2.05 (-2.56, -1.55)	-0.05 (-0.59, 0.49)	-
Cana 100 mg	-1.28 (-2.11, -0.44)	0.72 (-0.23, 1.68)	0.77 (-0.19, 1.75)
Cana 300 mg	-2.28 (-3.11, -1.46)	-0.28 (-1.24, 0.68)	-0.22 (-1.20, 0.74)
Sita 100 mg	0.37 (-0.53, 1.27)	2.37 (1.35, 3.40)	2.42 (1.38, 3.45)
Tripla terapie cu metformin și tiazolidindione (date obținute la 24 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-2.14 (-2.82, -1.45)*	-	-0.15 (0.86, -0.54)
Empa 25 mg	-1.98 (-2.68, -1.28)*	0.15 (-0.54, 0.86)	-
Cana 100 mg	-2.55 (-3.36, -1.74)*	-0.41 (-1.48, 0.64)	-0.57 (-1.64, 0.49)
Cana 300 mg	-3.49 (-4.29, -2.69)*	-1.35 (-2.41, -0.30)	-1.51 (-2.56, -0.45)
Sita 100 mg	0.20 (-0.40, 0.80)*	2.33 (1.42, 3.24)	2.18 (1.26, 3.09)
Terapie de asociere cu insulina (date obținute la 52 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-1.41 (-1.82, -1.00)	-	0.40 (-0.06, 0.86)
Empa 25 mg	-1.81 (-2.26, -1.36)	-0.40 (-0.86, 0.06)	-
Dapa 2.5 mg	-1.35 (-1.90, -0.81)	0.06 (-0.62, 0.74)	0.46 (-0.25, 1.17)
Dapa 5 mg	-1.43 (-1.97, -0.90)	-0.02 (-0.70, 0.65)	0.38 (-0.33, 1.08)
Dapa 10 mg	-2.04 (-2.58, -1.49)	-0.63 (-1.31, 0.05)	-0.23 (-0.93, 0.48)

Abrevieri: Cana=canagliflozin, CI=interval de încredere, Dapa=dapagliflozin, Empa= empagliflozin, Sita=sitagliptin

* comparație cu metformin + tiazolidindionă

Tabel 5: Rezultatele noilor meta-analize privind variația medie a tensiunii arteriale sistolice

Tratament	Versus placebo (95%CI)	Versus empagliflozin 10 mg (95% CI)	Versus empagliflozin 25 mg (95% CI)
-----------	------------------------	--	--



(continuare)

Terapie dublă cu metformin (date obținute la 52 de săptămâni)			
Sulfonylurea	1.31 (-1.06, 3.67)	4.20 (1.79, 6.58)	5.80 (4.41, 7.19)
Empa 10 mg	-2.89 (-4.84, -0.94)	-	1.60 (-0.34, 3.56)
Empa 25 mg	-4.49 (-6.44, -2.57)	-1.60 (-3.56, 0.34)	-
Dapa 10 mg	-3.80 (-6.65, -0.94)	-0.90 (-3.78, 1.91)	0.70 (-1.41, 2.78)
Cana 100 mg	-2.25 (-5.05, 0.51)	0.63 (-2.15, 3.42)	2.23 (0.23, 4.24)
Cana 300 mg	-3.42 (-6.20, -0.66)	-0.54 (-3.35, 2.26)	1.07 (-0.94, 3.07)
Sita 100 mg	0.60 (-2.55, 3.74)	3.49 (0.34, 6.62)	5.09 (2.63, 7.56)
Terapie triplă cu metformin și sulfoniluree (date obținute la 52 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-2.80 (-4.89, -0.72)	-	-0.09 (-2.19, 1.98)
Empa 25 mg	-2.72 (-4.94, -0.48)	0.09 (-1.98, 2.19)	-
Cana 100 mg	-3.82 (-6.75, -0.85)	-1.00 (-4.59, 2.59)	-1.10 (-4.77, 2.60)
Cana 300 mg	-3.00 (-5.81, -0.21)	-0.20 (-3.69, 3.28)	-0.28 (-3.88, 3.27)
Sita 100 mg	2.99 (-0.35, 6.33)	5.79 (1.86, 9.74)	5.70 (1.68, 9.69)
Terapie triplă cu metformin și thiazolidindione (date obținute la 24 de săptămâni)			
Empa 10 mg	-4.24 (-6.91, -1.54)*	-	-0.18 (-2.82, 2.54)
Empa 25 mg	-4.06 (-6.72, -1.36)*	0.18 (-2.54, 2.82)	-
Cana 100 mg	-4.11 (-6.98, -1.22)*	0.10 (-3.87, 4.13)	-0.05 (-4.02, 3.93)
Cana 300 mg	-3.54 (-6.46, -0.54)*	0.69 (-3.29, 4.68)	0.50 (-3.48, 4.53)
Terapie de asociere cu insulina			
Empa 10 mg	-2.45 (-4.03, -0.88)	-	0.05 (-1.52, 1.61)
Empa 25 mg	-2.51 (-4.07, -0.93)	-0.05 (-1.61, 1.52)	-



(continuare)

Dapa 2.5 mg	-0.66 (-3.32, 2.06)	1.79 (-1.28, 4.91)	1.84 (-1.22, 4.97)
Dapa 5 mg	-2.38 (-5.01, 0.27)	0.07 (-3.01, 3.16)	0.12 (-2.95, 3.21)
Dapa 10 mg	-3.11 (-5.76, -0.44)	-0.65 (-3.74, 2.42)	-0.60 (-3.70, 2.47)

Abrevieri: Cana=canagliflozin, CI=interval de încredere, Dapa=dapagliflozin, Empa= empagliflozin, Sita=sitagliptin

• comparație cu metformin + tiazolidindiona

Grupul de experți implicați în examinarea dovezilor a declarat că noile meta-analize de rețea furnizate de companie sunt robuste și abordează cu succes deficiențele constatate la meta-analizele de rețea depuse inițial. Noile meta-analize au arătat că eficacitatea clinică a medicamentului empagliflozinei este similară cu cea a medicamentelor canagliflozina, dapagliflozina și sitagliptina.

În privința modelului economic, experții britanici au validat cel de-al doilea model cost-eficacitate prezentat de solicitant. Acesta a fost un model de microsimulare în funcție de nivelul fiecărui pacient, fiind utilizat IMS CORE. Au fost modelate tranzițiile individuale ale pacienților între instituțiile de sănătate utilizând un ciclu fix cu durata de 1 an pe parcursul unui orizont de viață. NHS și perspectiva serviciilor sociale personale au fost luate în considerare, iar costurile și beneficiile au fost reduse la 3,5%.

Acest model a simulat incidența complicațiilor diabetului, având în vedere caracteristicile inițiale ale pacienților și impactul inițial al tratamentului asupra valorilor HbA1c, tensiunii arteriale sistolice și al BMI. Complicațiile incluse în model au fost: infarct miocardic fatal și non-fatal, accident vascular cerebral fatal și non-fatal, angină, insuficiență cardiacă congestivă, boală vasculară periferică, microalbuminurie, proteinurie totală, hemodializa, retinopatie diabetică, cataractă, edem macular, pierderea severă a vederii, neuropatie, ulcer și amputație. Au fost de asemenea incluse în model decesele asociate diabetului zaharat și mortalitatea generală. Valorile calității vieții pentru model au fost extrase din UKPDS 62 și Sullivan și colab. (2011). Au fost luate în considerare reduceri ale calității vieții în funcție de evenimentele hipoglicemice severe, evenimentele hipoglicemice non-grave, infecții ale tractului genital, infecții ale tractului urinar și evenimente post infecții ale tractului urinar.

Modelul IMS CORE a asociat o schimbare a calității vieții de 0,0038125 cu fiecare punct din valoarea indicelui de masă corporală (BMI), crescând sau scăzând la persoane care prezintă BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$.

Datele din meta-analizele de rețea depuse de solicitant au fost utilizate pentru a modela eficacitatea clinică a medicamentelor. Dacă datele clinice privind eficacitatea nu au fost disponibile din meta-analizele de rețea, eficacitatea clinică a unui comparator s-a presupus că este aceeași cu cea a empagliflozinei de 10mg sau de 25 mg. Evenimentele adverse considerate a fi legate de tratament au fost hipoglicemia (severă și non-severă), infecții ale tractului urinar și ale tractului genital. Dacă pentru un pacient valoarea HbA1c a depășit 7,5%, pacientul era transferat pe insulină, schimbare asociată cu modificări de costuri, o creștere a BMI și o rată a evenimentelor adverse de grad zero.

Noul model de cost-eficacitate a comparat empagliflozina 10 mg și empagliflozina 25 mg cu dapagliflozina 10 mg, sitagliptina 100 mg, canagliflozina 100 mg și 300 mg, fiecare în terapie dublă cu metformin sau în asociere cu insulina. S-a comparat empagliflozina 10 mg și empagliflozina 25 mg cu sitagliptină 100 mg, canagliflozină 100 mg și 300 mg, fiecare în triplă terapie cu metformin și sulfoniluree sau cu metformin și tiazolidindionă.



Solicitantul a declarat că numai costurile directe au fost incluse în noul său model. Solicitantul a obținut costurile relevante pentru managementul complicațiilor din studiile publicate, incluzând UKPDS și evaluările anterioare NICE.

Unele costuri au fost crescute prin raportare la prețurile din 2012, utilizând rata de inflație a unității de cercetare a Serviciilor Personale Sociale.

Costul insulinei a fost un cost mediu anual ponderat în funcție de rețetele eliberate de medici și de prețurile listate NHS. Costul medicamentului și costul benzilor de testare au fost incluse în costul insulinei, iar costul anual al acului și al benzilor de testare au fost incluse în costul insulinei cu administrare intravenoasă.

Comitetul de experți britanici a luat în considerare cele mai plauzibile ICER pentru empagliflozină în asociere cu metformin. Având la bază opiniile specialiștilor, Comitetul de experți a hotărât că tiazolidindionele și sulfonilurea nu sunt comparatori cheie în această privință.

Comitetul a menționat că atât analiza solicitantului, cât și cea a Grupului de experți implicați în examinarea dovezilor au arătat că diferența incrementală dintre costuri și QALYS pentru empagliflozina, canagliflozina 100 mg, 300 mg, dapagliflozină și sitagliptină este mică. Aceste scăderi incrementale de costuri și avantajele pentru sănătate, înseamnă că ICER ar putea varia în mod dramatic ca răspuns chiar și la mici modificări. Comitetul a considerat că este important să fie avut în vedere acest lucru la interpretarea ICER.

Per ansamblu, Comitetul de experți britanici a concluzionat că, datorită diferențelor foarte mici în privința costurilor și QALY între empagliflozină și canagliflozină, sau dapagliflozină sau sitagliptină, empagliflozină, ca parte a unei duble terapii de asociere cu metformin, s-a dovedit a fi cost-eficace în utilizarea resurselor NHS. Comitetul recomandă, prin urmare empagliflozina 10 mg și 25 mg ca opțiuni de tratament atunci când alternativa terapeutică este reprezentată de canagliflozina, dapagliflozina sau un inhibitor al DPP-4, în linie cu recomandările ghidului NICE privind diabetul de tip 2 și a raportului de evaluare NICE a dapagliflozinei în și a canagliflozinei, în terapii asociate, pentru diabetul de tip 2.

Comitetul de experți a luat în considerare cele mai plauzibile ICER pentru empagliflozina asociată cu metformin și sulfoniluree, ca terapie triplă. Atât analiza solicitantului, cât cea a Grupului de experți implicați în examinarea dovezilor, au arătat că există doar mici diferențe incrementale ale costurilor și QALY între terapia cu empagliflozin și terapia cu canagliflozina (100 mg și 300 mg) sau sitagliptina.

De asemenea, analiza prezentată de solicitant, a evidențiat că empagliflozina 10 mg este subiectul unei dominanțe extinse (un tratament este "predominat dominat" atunci când ICER este mai mare decât cel al următoarei opțiuni mai eficiente în comparație cu o linie de referință comună). Referitor la canagliflozina, este cunoscut faptul că în RCP aferent medicamentului se precizează că este permisă o creștere a dozei de la 100 mg la 300 mg la persoanele care au nevoie de un control glicemic mai riguros.

Pacienții care primesc doza mare de canagliflozina reprezintă o populație diferită de cea care ar începe să utilizeze empagliflozina în practica clinică.

Experții britanici au convenit că există o incertitudine în jurul ICER pentru canagliflozina 300 mg în comparație cu empagliflozina 10 mg și empagliflozina 25 mg. Chiar dacă există această incertitudine, Comitetul a concluzionat că, datorită diferențelor mici în ceea ce privește costurile și QALY-urile dintre empagliflozina, canagliflozina și sitagliptina, asocierea dintre empagliflozina 10 mg și 25 mg cu metformin și sulfoniluree într-un regim de triplă terapie, s-a dovedit a fi o utilizare eficientă din punct de vedere al



costurilor raportat la resursele NHS și este recomandată ca opțiune de tratament pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2.

Cele mai plauzibile ICER au fost luate în considerare și pentru asocierea dintre empagliflozină, metformin și tiazolidindionă, ca terapie triplă. Comitetul de experți a constatat că au existat doar mici diferențe în privința costurilor și QALY, între asocierea empagliflozinei în comparație cu asocierea canagliflozinei sau sitagliptinei. Comitetul britanic a concluzionat că asocierea dintre empagliflozină 10 mg și 25 mg cu metformin și tiazolidindionă, ca parte a unui regim de terapie triplă, este rentabilă pentru resursele NHS și trebuie recomandată ca opțiune de tratament pentru persoanele cu diabet zaharat de tip 2.

În privința asocierii dintre empagliflozin și insulină, Comitetul a precizat că empagliflozina 10 mg și 25 mg se dovedește a fi o utilizare eficientă din punct de vedere al costurilor resurselor NHS în comparație cu canagliflozina, dapagliflozina sau sitagliptina, ca tratament adjuvant la insulină, datorită costurilor incrementale foarte mici și QALY incrementale.

Comitetul a recomandat utilizarea empagliflozinei ca opțiune de tratament pentru persoanele cu diabet zaharat insuficient controlat de insulină cu sau fără alte medicamente antidiabetice orale.

2.3.SMC

Autoritățile scoțiene au evaluat empagliflozina ca tratament pentru DZ tip 2 (raport nr. 993/14), recomandând rambursarea pentru următoarele asocieri [5]:

- dubla terapie cu metformin, când sulfonilureea nu este recomandată
- tripla terapie cu metformin și un alt medicament antidiabetic ce aparține terapiei standard
- triplă terapie cu insulina și un alt medicament antidiabetic ce aparține terapiei standard.

Administrarea ca monoterapie la pacienții care nu tolerează metforminul, nu este rambursată, întrucât solicitantul nu a furnizat date de cost-eficacitate pentru această indicație.

Informații privind eficacitatea comparativă

Empagliflozina este al treilea inhibitor de glucoză co-transporter-2 (SGLT-2) dependent de sodiu autorizat în Regatul Unit pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

5 studii dublu-orb de fază III au fost prezentate de solicitant. Acestea au inclus pacienți adulți cu diabet zaharat tip 2 necontrolat corespunzător (hemoglobină glicozilată (HbA1c) $\geq 7\%$ ($\geq 7,5\%$ în studiul 49) și $\leq 10\%$) cu o doză stabilă de medicamente antidiabetice administrate timp de cel puțin 12 săptămâni. Terapia de fond a fost reprezentată de: metformin în studiul 28 și în studiul 23-A; metformin plus sulfoniluree în studiul 23-B; pioglitazonă \pm metformin în studiul 19; insulină bazală \pm metformin \pm sulfoniluree în studiul 33; și insulină bazală + insulină prandială \pm metformină în studiul 49.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de valoarea inițială a HbA1c ($< 8,5\%$ sau $\geq 8,5\%$), rata de filtrare glomerulară (EGFR) (< 90 sau > 90 ml / min / $1,73\text{m}^2$ în studiile 28 și 49, eGFR 30-59, 60-89 și ≥ 90 ml / min / $1,73\text{m}^2$ în studiile 19 și 23), regiune (Europa / Africa de Sud, Asia, America de Nord, America Latină în studiile 23, 28 și 49) și de administrarea ca terapie de fond a metforminului (în studiile 19 și 49).

În studiul 28, pacienții au fost randomizați în mod egal pentru a primii empagliflozină 25 mg o dată pe zi sau glimepiridă în doze de la 1 mg la 4 mg o dată pe zi, timp de doi ani. În celelalte studii, pacienții au fost randomizați în mod egal la placebo, empagliflozină 25 mg sau 10 mg o dată pe zi, timp de 24 de săptămâni, în studiile 19 și 23 și timp de 78 și 52 săptămâni în studiile 33 și 49.



Obiectivul principal a fost reprezentat de variația nivelului de HbA1c raportată la valoarea inițială și respectiv la:

- 24 de săptămâni în studiile 19 și 23,
- la 104 săptămâni în studiul 28, cu o analiză intermediară la 52 de săptămâni
- la 18 săptămâni în studiile 33 și 49.

Toate studiile au fost concepute pentru a investiga superioritatea față de placebo, cu excepția studiului 28, care a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea utilizând o marjă prestabilită de 0,3% la 104 săptămâni. Analizele primare au fost efectuate în cadrul setului complet de analiză (FAS), care a cuprins toți pacienții randomizați care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu, cu excepția studiului 33, unde analiza primară a fost efectuată pentru pacienții care au ajuns în săptămâna 18 de tratament. Au fost incluși în setul de analiză pacienții care:

- au avut o valoare inițială a HbA1c în limitele impuse de fiecare protocol de studiu,
- nu au întrerupt prematur medicația de studiu înainte de săptămâna 18,
- au încheiat durata minimă a tratamentului
- au primit tratament în săptămâna 18.

În studiul 28, modificarea medie ajustată a HbA1c din săptămâna 104 față de valoarea inițială, obținută cu empagliflozina a fost de -0,66%, iar cu glimepiridă a fost de -0,55%. Diferența între tratamente a fost de -0,11% (interval de încredere 97,5% (CI): -0,20% până la -0,01%), non-inferioritatea empagliflozinei față de glimepiridă fiind demonstrată. În plus, a fost demonstrată superioritatea empagliflozinei ($p = 0,0153$) față de glimepiridă.

În studiile 23, 19, 33 și 49, administrarea de empagliflozină 10 mg și 25 mg s-a asociat cu reduceri semnificative ale valorilor HbA1c comparativ cu placebo, așa cum este detaliat în tabelul următor.





Tabel 6: Modificarea medie ajustată față de valorile inițiale a nivelului de HbA1c, Gc și TA și diferențele între tratamente

	HbA1c (%)		Greutatea corporală		TA (mmHg)	
	MEDIA	Diferența	MEDIA	Diferența	MEDIA	Diferența
În asociere cu metformin (studiul 28, săptămâna 104 și studiul 23A, săptămâna 24)						
Empa 25	-0.66	-0.11 (-0.20; -0.01)	-3.12	-4.46 (-4.87; -4.05)	-3.1	-5.6 (-7.0; -4.2)
Glimepiride	-0.55		1.34		2.5	
Empa 25	-0.77	-0.64 (-0.79; -0.48)	-2.46	-2.01 (-2.56; -1.46)	-5.2	-4.8 (-6.9; -2.7)
Empa 10	-0.70	-0.57 (-0.72; -0.42)	-2.08	-1.63 (-2.17; -1.08)	-4.5	-4.1 (-6.2; -2.1)
Placebo	-0.13		-0.45		-0.4	
În asociere cu metformin și sulfoniuree (studiul 23B, săptămâna 24)						
Empa 25	-0.77	-0.59 (-0.74; -0.44)	-2.39	-1.99 (-2.48; -1.50)	-3.5	-2.1 (-4.0; -0.2)
Empa 10	-0.82	-0.64 (-0.79; -0.49)	-2.16	-1.76 (-2.25; -1.28)	-4.1	-2.7 (-4.6; -0.8)
Placebo	-0.17		-0.39		-1.4	
În asociere cu pioglitazona +/- metformin (studiul 19, săptămâna 24)						
Empa 25	-0.72	-0.61 (-0.82; -0.40)	-1.47	-1.81 (-2.49; -1.13)	-4.0	-4.7 (-7.1; -2.4)
Empa 10	-0.59	-0.48 (-0.69; -0.27)	-1.62	-1.95 (-2.64; -1.27)	-3.1	-3.9 (-6.2; -1.5)
Placebo	-0.11		0.34		0.7	
În asociere cu insulina bazala (studiul 33, săptămâna 18)						
Empa 25	-0.71	-0.70 (-0.93; -0.47)				
Empa 10	-0.57	-0.56 (-0.78; -0.33)				
Placebo	-0.1					
În asociere cu insulina bazală și prandială (studiul 49, săptămâna 18)						
Empa 25	-1.02	-0.52 (-0.69; -0.35)				
Empa 10	-0.94	-0.44 (-0.61; -0.27)				
Placebo	-0.50					

Empa 25 = empagliflozin 25mg; Empa 10 = empagliflozin 10mg; TA = tensiune arterială. Diferența reprezintă media ajustată (95.7% intervalul de încredere), cu excepția TA din studiile 23-A și -B, 19, 33 și 49 și a greutății corporale evaluată în studiul 33, unde intervalul de încredere este 95%

Pacienții înrolați în studiile 19 și 23, au putut continua tratamentul randomizat (după 24 de săptămâni), pentru încă un an, participând într-o extensie a studiilor (studiul 31).

În studiile 33 și 49 pacienții au continuat tratamentul până la 78 și respectiv 52 de săptămâni.

Într-un studiu dublu-orb de fază III (studiul 36) care a recrutat pacienți adulți cu boală renală, care prezentau un control glicemic inadecvat, modificarea de la valoarea inițială până în săptămâna 24 a valorilor HbA1c a fost semnificativ mai mare pentru empagliflozină 25 mg comparativ cu placebo la pacienții cu boală renală ușoară sau moderată: diferență -0,51% (interval de confidență 95%: -0,62, -0,39). De asemenea, variația valorilor HbA1c a fost semnificativ mai mare pentru empagliflozina 10 mg comparativ cu placebo la pacienții cu boală renală ușoară: diferență -0,52% (interval de confidență 95%: -0,72, -0,32).

Printr-un studiu dublu-orb de fază III (studiul 48), care a înrolat pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială (tensiunea arterială sistolică (SBP) de 130-159 mmHg și tensiunea arterială diastolică (DBP) de 80 până la 99 mmHg, valori obținute sub tratament antihipertensiv) al cărui obiectiv primar a fost reprezentat de variația nivelului de HbA1c raportat în săptămâna 12, față de momentul inițial



de la începutul tratamentului și variația medie a valorilor tensionale, după 24 de ore de tratament, s-a demonstrat că administrarea de empagliflozin 10 mg și 25 mg comparativ cu placebo influențează favorabil semnificativ parametrii evaluați.

Informații referitoare la profilul de siguranță

Profilul de siguranță al empagliflozinei este tipic pentru un inhibitor al SGLT-2. Administrarea empagliflozinei nu a condus la o creștere a incidenței hipoglicemiei în majoritatea studiilor, deși în cazul în care metforminul și sulfonilureea au fost terapii de fond, coadministrarea de empagliflozina 10 mg și 25 mg a fost asociată cu rate crescute ale hipoglicemiei comparativ cu placebo; în studiul 23-B, ratele au fost de 16% și 12% versus 8,4%, iar în subgrupul relevant al studiului 31, ratele au fost de 20% și respectiv 15% față de 12%.

În studiul 33, în care s-a administrat insulină ca terapie de bază, a fost observată o rată mai mare a episoadelor de hipoglicemie raportată la 18 săptămâni în grupul tratat cu empagliflozina 25 mg (dar nu și în grupul care a primit empagliflozin 10 mg) comparativ cu placebo: 28% (și 20%) față de 21%. Frecvențele altor evenimente adverse de interes special (inclusiv infecțiile urinare și hipovolemie) au fost similare în cadrul grupurilor de tratament, cu excepția infecțiilor genitale. În cadrul studiilor pivot de fază III, acestea au fost raportate de 1,0%, 4,4% și 4,7% din pacienții care au primit placebo, empagliflozina 10 mg și respectiv empagliflozina 25 mg.

O meta-analiză pre-specificată a datelor colectate din studiile de fază III nu a indicat niciun risc crescut de evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) pentru pacienții care au primit tratament cu empagliflozină comparativ cu placebo, HR (CI 95%) de 0,48 (0,27, 0,85).

Numărul pacienților care au prezentat creșteri semnificative ale valorilor enzimelor hepatice a fost mai mare în grupul tratat cu empagliflozină comparativ cu pacienții care au primit placebo; totuși, cu excepția unui singur caz, toate celelalte cazuri raportate au fost considerate a nu avea legătură cu tratamentul.

Informații privind eficacitatea clinică

Comparativ cu empagliflozina, celelalte două medicamente din aceeași clasă, dapagliflozina și canagliflozina, au fost acceptate de Consorțiul Medicamentului din Scoția pentru utilizare restricționată pe teritoriul Scoției.

Empagliflozina, comparativ cu placebo, a fost asociată cu reduceri semnificative ale HbA1c, greutateii corporale și tensiunii arteriale. Scăderile valorilor HbA1c cu empagliflozină, raportate la placebo, au fost în general de 0,5% până la 0,65%; în privința greutateii corporale, scăderile obținute cu empagliflozină au fost de aproximativ 1kg până la 2kg; iar reducerile tensionale au variat între 1,7 mmHg și 4,8 mmHg.

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a considerat că scăderile valorilor HbA1c sunt relevante din punct de vedere clinic, iar scăderile ponderale sunt mici. Concluzia agenției a fost că relevanța clinică a efectelor asupra greutateii corporale și tensiunii arteriale obținută cu empagliflozină nu este suficient de cunoscută.

Prin studiul 28, în care pacienții au primit terapie de fond cu metformin, a fost demonstrată non-inferioritatea empagliflozinei față de glimepiridă. În acest studiu, 60% dintre pacienți nu au primit doza maximă de glimepiridă de 4 mg, în timp ce toți pacienții tratați cu empagliflozină au primit doza maximă de 25 mg. Prin urmare, s-a concluzionat că eficacitatea comparativă a empagliflozinei versus glimepiridă



poate fi supraestimată. S-a menționat că în practica clinică, nu toți pacienții primesc doza maximă de glimepiridă.

O altă supraestimare a eficacității empagliflozinei, a fost observată, în urma analizei efectuate în studiul 33 care a inclus pacienții care au primit timp de 18 săptămâni tratamentul de studiu. Analiza a relevat că au existat diferențe în privința valorilor inițiale ale HbA1c între grupurile de tratament (empagliflozină vs. placebo).

Nu au existat date comparative directe cu alți inhibitori ai SGLT-2 sau cu inhibitori de dipeptidil peptidază-4 (DPP4).

Au fost efectuate patru meta-analize de rețea pentru susținerea analizelor economice și acestea au variat în privința medicamentelor antidiabetice de fond.

Două meta-analize de rețea au sprijinit ipotezele de echivalență dintre empagliflozină și dapagliflozină. Terapia de fond a fost fie metformin administrat în monoterapie, fie insulină. S-a dovedit că ambele meta-analize conțineau numeroase date inadecvate sau provenite din studii irelevante.

La cerere, a fost furnizată o meta-analiză axată în principal pe studii în care au fost înrolați pacienți cu terapie de fond metformin. Aceasta a furnizat suportul pentru susținerea echivalenței dintre empagliflozină și dapagliflozină.

Meta-analiza studiilor la care au participat pacienți cu terapie de fond insulina, a prezentat numeroase puncte slabe, incluzând diferențe între perioadele de colectare a datelor care defineau obiectivele, de ex. la 18 versus 24 de săptămâni pentru empagliflozină versus dapagliflozină, au fost colectate date privind nivelul de HbA1c, greutatea corporală, tensiune arterială, iar pentru hipoglicemie, momentele de timp au variat între 52 și 78 de săptămâni. A existat un dezechilibru al valorilor inițiale ale HbA1c în cadrul studiului în care s-a administrat empagliflozină, care a dus la supraestimarea eficacității sale. Au existat, de asemenea, variații în cadrul studiilor în definirea hipoglicemiei și în proiectarea studiului, în ceea ce privește ajustarea terapiei de fond cu insulină, care ar fi putut influența rata hipoglicemiei. Au existat o serie de inexactități și date neconfirmate în tabelele care detaliază introducerea datelor pentru efectuarea meta-analizei.

Celelalte două meta-analize au furnizat date referitoare la empagliflozină 10 mg și 25 mg, canagliflozină 100 mg și 300 mg și sitagliptină 100 mg, pentru introducerea în analizele economice. Studiile analizate au inclus pacienți cu terapie de fond metformin + sulfoniluree sau metformin + tiazolidindionă. Rezultatele studiilor analizate au evidențiat că empagliflozina, canagliflozina și sitagliptina sunt superioare față de placebo în privința reducerii valorilor HbA1c și sub aspectul reducerii ponderale și a valorilor tensionale.

Meta-analiza care cuprindea studii la care au participat pacienți cu terapie de fond reprezentată de metformin și sulfoniluree a prezentat unele posibile erori în privința datelor referitoare la HbA1c, tensiunea arterială și greutatea corporală, care ar fi condus la concluzii greșite. Însă acest aspect a rămas neclarificat. În plus, au fost identificate limitări importante determinate de episoadele de hipoglicemie severă și infecțiile de tract urinar, date care au îngrădit validitatea meta-analizei.

Meta-analiza care a inclus studii în care au fost înrolați pacienți cu terapie de fond metformin + tiazolidindionă conținea multe informații privind medicamentele care nu erau relevante pentru analiza economică (doar 3 studii din 9 erau relevante). O mare parte din datele utilizate au fost neconfirmate de referințele disponibile determinând limitări, în grade variate, a analizei valorilor tensiunii arteriale, a



valorilor greutății corporale, a episoadelor de infecții de tract urinar și de hipoglicemie globală. Au existat, de asemenea, unele erori în introducerea rezultatelor meta-analizei de rețea în analizele economice.

Experții clinicieni consultați de Consorțiul Scoțian al Medicamentului au considerat că această clasă de inhibitori ai SGLT-2 reprezintă un progres terapeutic datorită unui nou mecanism de acțiune. Cu toate acestea, empagliflozina, al treilea medicament din această clasă, nu prezintă niciun avantaj față de alți inhibitori ai SGLT-2. Experții clinicieni consultați de Consorțiul Scoțian au considerat că locul empagliflozinei în terapia diabetului zaharat este ca alternativă la alți inhibitori de SGLT-2, respectiv dapagliflozină și canagliflozină și posibil ca alternativă la inhibitorii DPP-4.

Informații comparative de farmacoeconomie

Solicitantul a prezentat o analiză de cost-minimizare și o analiză de cost-utilitate, comparând empagliflozina 10 mg și 25 mg cu un inhibitor SGLT-2 și cu inhibitori DPP4 în următoarele situații:

- *pentru dubla terapie:* empagliflozina 10 mg și 25 mg a fost comparată cu dapagliflozina, în asociere cu metformin și în asociere cu insulina. Răspunsurile experților au confirmat faptul că dapagliflozina este comparatorul potrivit.
- *pentru terapia triplă:* empagliflozina 10 mg și 25 mg a fost comparată cu inhibitorii DPP4 în asociere cu metformin + sulfoniluree și în asociere cu metformin + tiazolidindionă. Un comparator relevant pentru această indicație a fost considerat și dapagliflozina, însă întrucât avizul favorabil rambursării a fost publicat recent, cea mai bună variantă de comparator a fost reprezentată de inhibitorii DPP4.

Modelul de cost-eficacitate deus de solicitant a simulat o cohortă de pacienți și a estimat eficacitatea, siguranța, rata de întrerupere a tratamentului, costurile și utilitățile asociate fiecărui braț de tratament. Bazându-se pe ecuațiile de risc ale Studiului prospectiv de diabet zaharat desfășurat în Regatul Unit (UKPDS), modelul a prezentat situația în care pacienții avansează în cicluri de 6 luni până la deces sau până la sfârșitul orizontului de timp, iar profilurile acestora sunt actualizate în funcție de factorii de risc variați în funcție de timp, evenimentele adverse experimentate și complicațiile apărute.

Dovezile clinice utilizate pentru susținerea evaluărilor economice au provenit din patru meta-analize de rețea:

- pentru dubla terapie, obiectivul principal urmărit în meta-analize, a fost variația medie a valorilor HbA1c raportată la valoarea înregistrată inițial. Rezultatele au arătat că nu există diferențe semnificative între dapagliflozină 10 mg și empagliflozină 10 mg sau 25 mg în privința atingerii obiectivului principal. Rezultatele evaluării economice s-au bazat pe concluzia eficacității comparabile.
- pentru tripla terapie, datele au provenit din două din meta-analizele de rețea, care au sprijinit utilizarea empagliflozinei în asociere cu metformin + sulfoniluree și în asociere cu metformin + tiazolidindionă. Rezultatele acestor analize au arătat că ambele doze de empagliflozină 10 mg și 25 mg sunt superioare metforminului + sulfonilureei în asociere cu inhibitorii DPP-4, sub aspectul reducerii în greutate și a reducerii valorilor tensiunii arteriale.

Costurile de achiziție a medicamentelor au fost incluse în ambele analize. Pentru analizele ce au vizat tripla terapie, solicitantul a estimat costul gestionării complicațiilor pe termen lung atât în primul an, cât și în anii următori. Complicațiile pe termen lung au inclus: boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă



cronică, accidentul vascular cerebral, cecitate, amputarea unui picior și boala renală. Estimările privind utilizarea resurselor au fost obținute din UKPDS. Costul tratării evenimentelor adverse (hipoglicemie severă, infecții urinare și infecții genitale) a fost, de asemenea, inclus în analiză.

Pentru dubla-terapie, analiza economică a arătat că empagliflozina 10 mg și 25 mg are un cost neutru față de dapagliflozină 10 mg, având un cost anual per pacient de 477,30 £.

Pentru tripla terapie, analiza economică a evidențiat că empagliflozina 10 mg și 25 mg în asociere cu metformin + sulfoniluree determină creșteri ale raportului cost-eficacitate (ICER) de £ 806 și £ 8,306, obținute pe baza creșterii QALY de 0,036 și 0,018 și a creșterii costurilor cu £ 29 și respectiv £ 150.

Pentru empagliflozina 10 mg și 25 mg în asociere cu metformin + tiazolidindionă, analiza economică a relevat un ICER de 12.798 £ și respectiv 8.947 £, obținut pe baza câștigurilor incrementale QALY de 0.04 și 0.031 și a costurilor incrementale de £ 516 și £ 276.

Cu toate că au fost identificate unele limitări ale modelului economic, acesta a fost validat de către experții scoțieni atât pentru utilizarea empagliflozinei de 10 mg și 25 mg în dublă terapie cât și în triplă terapie.

Informații suplimentare: comparatorii

O multitudine de medicamente antidiabetice pot fi utilizate în asociere cu metformin ca dublă sau triplă terapie și ca adjuvant la insulină. Acestea sunt reprezentate de: sulfoniluree, inhibitori ai dipeptidil-peptidazei-4 (DPP-4), tiazolidindione, inhibitori ai SGLT-2 și agoniști ai peptidei-1 (GLP-1) asemănătoare glucagonului.

Costul comparatorilor relevanți

MEDICAMENT	REGIMUL DE DOZARE	COST ANUAL (£)
Empagliflozin	10mg - 25mg /zi	476
Canagliflozin	100mg - 300mg /zi	476 - 607
Dapagliflozin	10mg /zi	476
Linagliptin	5mg /zi	433
Sitagliptin	100mg /zi	433
Vildagliptin	100mg /zi	413
Saxagliptin	5mg /zi	411
Glipizid	2.5mg - 20mg /zi	18 - 146
Gliclazid	40mg -320mg /zi	44 - 53
Glibenclamid	5mg - 15mg /zi	12 - 37
Glimepirid	1mg - 4mg /zi	14 - 18

Informații suplimentare: impactul bugetar

Solicitantul a estimat că populația eligibilă pentru tratamentul cu empagliflozină este de 1.805 în anul 1, ajungând la 6.064 în anul 5, pe baza estimărilor cotei de piață de 13% în anul 1, și de 26% în anul 5.

Impactul brut al bugetului medicamentelor a fost estimat la £ 861k în primul an și la £2,9 m în anul 5. Pornind de la premisa că alte medicamente rambursate vor fi mutate sau delistate, impactul net al bugetului medicamentelor a fost estimat a fi £ 5k în anul 1 și £ 17k în anul 5.



2.4. IQWIG

Medicamentul empagliflozin a fost evaluat tehnic de către autoritățile competente din Germania pentru indicațiile menționate la punctul 1.9. Pe site-ul instituției germane sunt publicate mai multe rapoarte de evaluare a medicamentului amintit:

- A14-26, datat 13 noiembrie 2014,
- A14-50, datat 16 ianuarie 2015,
- A16-12, datat 30 mai 2016
- A16-46, datat 29 iulie 2016.

În ultimul raport publicat [6], a fost evaluat beneficiul adițional adus de empagliflozin în asociere cu un alt agent antidiabetic, cu excepția insulinei, raportat la beneficiul obținut cu metformin asociat cu sulfoniluree. În acest sens au fost analizate rezultatele obținute dintr-un studiu de comparație directă (studiul clinic cu protocol 1245.28) și alte 2 studii de comparație indirectă (studiul clinic cu protocol 1275.1 și studiile clinice cu protocoalele 1245.23/1245.31). Aceste studii au fost prezentate în primul raport de evaluare, A14-26, însă datele prezentate de companie au fost considerate la momentul respectiv incomplete. În plus, au existat discrepanțe între analiza prezentată de companie și informațiile colectate din rapoartele de studii clinice.

Rezultatele unui alt studiu clinic, studiul cu protocol EMPA-REG-OUTCOME, prezentat în raportul A16-12, au fost de asemenea, reanalizate în ultimul raport publicat. Compania nu a prezentat, în primul dosar depus, nicio analiză care să permită comparația cu terapia stabilită de experții G-BA și în plus, au existat devieri substanțiale între modul de desfășurare al studiului și „*tratamentul standard*”, impus de protocol, care au dus la imposibilitatea de interpretare a rezultatelor obținute.

Pentru studiul 1245.28 au fost analizate datele obținute la 208 săptămâni (în raportul precedent, au fost analizate rezultatele obținute la 104 săptămâni). În tabelul următor sunt prezentate rezultatele acestui studiu.





Tabel 7 : Rezultatele (mortalitate, morbiditate, evenimente adverse) studiului clinic randomizat, prin care a fost realizată comparația directă: empagliflozină 25 mg + metformin vs. glimepiridă + metformin (208 săptămâni)

Studiu Obiective	Empagliflozin + metformin		Glimepiride + metformin		Empagliflozin + metformin vs. glimepiride + metformin RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți n (%)	N	Pacienți n (%)	
1245.28					
MORTALITATE					
Mortalitatea indiferent de cauze	765	8 (1.0)	780	8 (1.0)	1.02 [0.38; 2.70]; > 0.999 ^a
MORBIDITATE					
MACE-3	765	15 (2.0)	780	25 (3.2)	0.61 [0.33; 1.15]; 0.132 ^a
Deces de cauza cardiovasculară	765	2 (0.3)	780	4 (0.5)	0.51 [0.09; 2.78]; 0.533 ^a
Infarct miocardic non-fatal	765	4 (0.5)	780	13 (1.7)	0.31 [0.10; 0.96]; 0.032 ^a
AVC non-fatal	765	10 (1.3)	780	8 (1.0)	1.27 [0.51; 3.21]; 0.683 ^a
Evenimente adverse					
Evenimente adverse	765	706 (92.3)	780	713 (91.4)	–
Evenimente adverse grave	765	161 (21.0)	780	153 (19.6)	1.07 [0.88; 1.31]; 0.533 ^a
Întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse	765	48 (6.3)	780	52 (6.7)	0.94 [0.64; 1.38]; 0.809 ^a
Hipoglicemie severă	Nu este disponibilă nicio analiză relevantă care să evalueze acest obiectiv.				
Hipoglicemie simptomatică (PG < 54 mg/dL)	765	5 (0.7)	780	84 (10.8) ^b	0.06 [0.02; 0.15]; < 0.001 ^a
Hipoglicemie simptomatică (54 mg/dL ≤ PG ≤ 70 mg/dL)	765	13 (1.7) ^b	780	104 (13.3) ^b	0.13 [0.07; 0.22]; < 0.001 ^a
Tulburări renale și ale căilor urinare	765	146 (19.1)	780	91 (11.7)	1.64 [1.28; 2.08]; < 0.001 ^a
Tulburări ale sistemului de reproducere și ale sănului	765	117 (15.3)	780	66 (8.5)	1.81 [1.36; 2.40]; < 0.001 ^a
Infecții genitale	765	104 (13.6)	780	30 (3.8)	3.54 [2.38; 5.24]; < 0.001 ^a

^a metoda CSZ Andres

^b informații din raportul de studiu parțial deviate substanțial de informațiile oferite în Modul 4

RR=risc relativ

PG=glucoză plasmatică

N= numărul pacienților analizați

n= numărul pacienților care au prezentat cel puțin un eveniment advers



Tabel 8: Rezultatele (morbiditate) studiului clinic randomizat, comparație directă: empagliflozină 25 mg + metformin vs. glimepiridă+ metformin (208 săptămâni)

Studiu Obiective	Empagliflozin + met			Glimepiride + met			Empagliflozin + met vs. glimepiride + met MD ^a [95% CI]; p-value
	N	Media valorilor initiale (SE)	Variația medie la final de studiu (SE)	N	Media valorilor initiale (SE)	Variația medie la final de studiu (SE)	
1245.28							
Morbiditate							
Starea de sănătate	(EQ-5D VAS)			Date indisponibile^b			
Alte obiective							
Greutate corporală	765	82.52 (0.69)	-3.44 (0.14)	780	83.03 (0.69)	1.21 (0.14)	-4.64 [-5.04; -4.25]; < 0.001
HbA1c	765	7.92 (0.03)	-0.41 (0.03)	780	7.92 (0.03)	-0.34 (0.03)	-0.07 [-0.17; 0.03]; 0.151

^a valori ajustate în funcție de regiunea geografică, de tratamentul administrat, precum și de valorile inițiale ale greutății corporale, HbA1c și eGFR

^b doar analiza care a exclus valorile lipsă este disponibilă; Datele nu sunt prezentate deoarece proporția pacienților care nu au fost luați în considerare în analiză a fost > 30% sau diferența dintre proporțiile de pacienți care nu au fost luate în considerare a fost mai mare de 15 puncte procentuale între grupuri.

MD=diferența medie

EQ-5D VAS: European Quality of Life-5 Dimensions visual analogue scale

Rezultatele obținute au evidențiat următoarele:

- nu există nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament în privința mortalității indifferente de cauză
- nu există nicio diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament în privința obiectivului compozit MACE-3
- există un efect semnificativ statistic în favoarea empagliflozinei în privința influențării ratei de infarct miocardic non-fatal
- nu există nicio diferență semnificativă statistică între grupurile de tratament în privința evenimentelor adverse serioase
- există efect semnificativ statistic în favoarea empagliflozinei în privința influențării ratei de hipoglicemie simptomatică
- există un efect semnificativ statistic în defavoarea empagliflozinei în privința ratelor de tulburări renale și ale căilor urinare, de afectare a sistemului reproducător și a sânelui și a infecțiilor genitale.



Pentru comparația indirectă au fost utilizate datele obținute la 104 săptămâni, pentru studiul clinic cu protocol 1245.28, datele obținute la 52 de săptămâni pentru studiul clinic 1275.1 și datele obținute la 76 de săptămâni pentru studiile clinice 1245.23/1245.31.

Au fost urmărite obiective precum: mortalitatea, MACE-3 (evenimente majore cardiovasculare), rata de decese cardiovasculare, rata de infarct miocardic non-fatal, rata de AVC non-fatal, rata de întrerupere a medicației administrate datorită evenimentelor adverse și rata de infecții genitale.

Tabel 9: Rezultatele (mortalitate, morbiditate, evenimente adverse) obținute în diferite studii clinice randomizate, comparație indirectă: empagliflozin 10 mg vs. glicepiridă (tratamente administrate în asociere cu metformin); comparator comun empagliflozin 25 mg

Obiective	Empa 10 mg + met or glicepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferența între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
Mortalitate					
Mortalitate indiferent de cauză					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	0 (0)	214	0 (0)	NC
1275.1 (52 S)	140	1 (0.7)	141	0 (0)	3.02 [0.12; 73.54]; 0.369 ^a
Total					
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	5 (0.6)	765	5 (0.7)	POR 1.00 [0.29; 3.47] > 0.999
Comparație indirectă ajustată (b)					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
3.08 [0.10; 94.44]; 0.519 ^c					
Morbiditate					
MACE-3					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	0 (0)	214	2 (0.9)	0.20 [0.01; 4.08]; 0.159 ^a
1275.1 (52 S)	140	1 (0.7)	141	0 (0)	3.02 [0.12; 73.54]; 0.367 ^a
Total					
0.74 [0.05; 10.71]; 0.822 ^d					
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	19 (2.4)	765	12 (1.6)	1.55 [0.76; 3.18]; 0.249 ^a
Comparație indirectă ajustată (b)					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
0.47 [0.03; 7.57]; 0.597 ^d					

^a Metoda CSZ a lui Andres

^b Ajustarea comparației indirect conform lui Bucher

^c se bazează pe riscul relativ în toate studiile

^d calculul institutului

^e calculul institutului, riscul relativ cu factor de corecție 0.5

RR = risc relativ

N= numărul de pacienți analizați

n= nr de pacienți care prezintă cel puțin un eveniment

NC= nu s-a calculat

PG= nivelul de glucoză plasmatică

POR= Peto Odds Ratio



(continuare)

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met or glimepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferențe între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
Deces cardiovascular					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	0 (0)	214	0 (0)	NC
1275.1 (52 S)	140	0 (0)	141	0 (0)	NC
Total					NC
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	5 (0.6)	765	1 (0.1)	4.90 [0.57; 41.88]; 0.129 ^a
Ajustarea comparației indirecte					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
NC					
Infarct miocardic non-fatal					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	0 (0)	214	1 (0.5)	0.33 [0.01; 8.03]; 0.369 ^a
1275.1 (52 S)	140	1 (0.7)	141	0 (0)	3.02 [0.12; 73.54]; 0.369 ^a
Total					1.00 [0.10; 9.54]; 0.998 ^d
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	9 (1.2)	765	3 (0.4)	2.94 [0.80; 10.83]; 0.097 ^a
Ajustarea comparației indirecte					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
0.34 [0.03; 4.6]; 0.416 ^d					

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met or glimepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferența între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
AVC non-fatal					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	0 (0)	214	1 (0.4)	0.33 [0.01; 8.03]; 0.369 ^a
1275.1 (52 S)	140	0 (0)	141	0 (0)	NC
Total					
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	5 (0.6) ^d	765	8 (1.0) ^d	0.61 [0.20; 1.87]; 0.530 ^a
Comparație indirectă ajustată					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
0.54 [0.02; 15.8]; 0.718 ^d					
Evenimente adverse					
Evenimente adverse					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	174 (80.2)	214	154 (72.0)	–
1275.1 (52 S)	140	96 (68.6)	141	103 (73.0)	–
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	673 (86.3)	765	661 (86.4)	–



(continuare)

Evenimente adverse severe					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	19 (8.8)	214	17 (7.9)	1.10 [0.59; 2.06]; 0.824 ^a
1275.1 (52 S)	140	6 (4.3)	141	10 (7.1)	0.60 [0.23; 1.62]; 0.327 ^a
Total					0.92 [0.54; 1.58]; 0.775
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	89 (11.4)	765	119 (15.6)	0.73 [0.57; 0.95]; 0.018 ^a
Comparație indirectă ajustată					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
1.27 [0.70; 2.29]; 0.445 ^d					
Întreruperea tratamentului datorită evenimentelor adverse					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	7 (3.2)	214	12 (5.6)	0.58 [0.23; 1.43]; 0.247 ^a
1275.1 (52 S)	140	9 (6.4)	141	4 (2.8)	2.27 [0.71; 7.19]; 0.157 ^a
Total					Heterogenicitate: p = 0.068; I ² = 70.0 %
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	34 (4.4)	765	39 (5.1)	0.86 [0.55; 1.34]; 0.533 ^a
Comparație indirectă ajustată					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 vs. 1245.28					
0.67 [0.24; 1.86]; 0.445 ^d					
1275.1 vs. 1245.28					
2.65 [0.77; 9.15]; 0.123 ^d					

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met or glicepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferențe între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
Hipoglicemie severă					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	Nu este disponibilă nicio analiză relevantă pentru acest obiectiv.				
1275.1 (52 S)	Nu este disponibilă nicio analiză relevantă pentru acest obiectiv.				
Total	NC				
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	Nu este disponibilă nicio analiză relevantă pentru acest obiectiv.				
Comparație indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
NC					
Hipoglicemie simptomatică (PG < 54 mg/dL.)					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	2 (0.9)	214	2 (0.9)	POR 0.99 [0.14; 7.05]; > 0.999 ^a
1275.1 (52 S)	135	1 (0.7)	135	0 (0)	3.00 [0.12; 72.99] ^b ; 0.497 ^a
Total					1.33 [0.25; 7.05]; 0.734 ^c
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	62 (7.9)	765	5 (0.7)	12.16 [4.92; 30.08]; < 0.001 ^a
Comparație indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. terapie comparator					
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
0.11 [0.02; 0.73]; 0.022 ^d					



(continuare)

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met or glimepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferențe între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
Hipoglicemie simptomatică ($54 \text{ mg/dL} \leq \text{PG} < 70 \text{ mg/dL}$)					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	4 (1.8)	214	6 (2.8)	0.66 [0.19; 2.30]; 0.520 ^a
1275.1 (52 S)	135	1 (0.7)	135	1 (0.7)	POR 1.00 [0.06; 16.07]; > 0.999 ^a
Total					0.71 [0.23; 2.21]; 0.549 ^c
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	104 (13.3)	765	8 (1.0)	12.75 [6.25; 25.99]; < 0.001 ^a
Comparație indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. comparator comun 1245.23/31 and 1275.1 vs. 1245.28					
0.06 [0.01; 0.21]; < 0.001					
Tulburări renale și ale căilor urinare					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	17 (7.8)	214	15 (7.0)	1.12 [0.57; 2.18]; 0.808 ^a
1275.1 (52 S)	140	9 (6.4)	141	14 (9.9)	0.65 [0.29; 1.45]; 0.294 ^a
Total					0.89 [0.53; 1.51]; 0.671 ^d
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	55 (7.1)	765	112 (14.6)	0.48 [0.35; 0.65]; < 0.001 ^a
Comparație indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. terapie comparator 1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
1.86 [1.01; 3.42]; 0.047 ^d					



(continuare)

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met or glimepiride + met		Empa 25 mg + met		Diferențe între grupuri RR [95% CI]; p-value
	N	Pacienți înrolați n (%)	N	Pacienți înrolați n (%)	
Afectarea sistemului reproducător și a glandei mamare					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	13 (6.0)	214	11 (5.1)	1.17 [0.53; 2.54]; 0.769 ^a
1275.1 (52 S)	140	6 (4.3)	141	10 (7.1)	0.60 [0.23; 1.62]; 0.327 ^a
Total					0.90 [0.48; 1.69]; 0.746 ^d
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	46 (5.9)	765	91 (11.9)	0.50 [0.35; 0.70]; < 0.001*
Comparați indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. terapie comparator 1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
					1.82 [0.89; 3.71]; 0.101 ^d
Infecții genitale					
Terapie testată vs. comparator comun					
1245.23/31 (76 S)	217	18 (8.3)	214	20 (9.3)	0.89 [0.48; 1.63]; 0.769 ^a
1275.1 (52 S)	140	11 (7.9)	141	12 (8.5)	0.92 [0.42; 2.02]; 0.896 ^a
Total					0.90 [0.56; 1.46]; 0.670 ^d
Terapie comparator vs. comparator comun					
1245.28 (104 S)	780	17 (2.2)	765	90 (11.8)	0.19 [0.11; 0.31]; < 0.001*
Comparație indirectă ajustată:					
Terapie testată vs. terapie comparator 1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28					
					4.86 [2.42; 9.79]; < 0,001 ^d



Tabel 10: Rezultatele (morbiditate) studiilor clinice randomizate, comparație indirectă: empagliflozină 10 mg vs. glicemipiridă (fiecare asociate cu metformin); comparator comun: empagliflozină 25 mg

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met sau glicemipiride + met			Empa 25 mg + met			Diferențe între grupuri
	N	Media valorilor inițiale	Media modificărilor de la finalul studiului	N	Media valorilor inițiale	Media modificărilor de la finalul studiului	Diferența medie ^b [95% CI]; p-value
Morbiditate							
Starea de sănătate (EQ-5D VAS)							
Terapie testată vs. comparator comun							
1245.23/ 31 (76 S)	Obiectiv care nu a fost urmărit în studiul 1245.23/31						
1275.1 (52 S)	105	79.3 (17.1 ^e)	3.5 (17.8 ^e)	113	79.8 (17.1 ^e)	5.0 (18.4 ^e)	ND
Total							ND
Terapie comparator vs. comparator comun							
1245.28 (104 S)	Date care nu pot fi utilizate (d)						
Comparație indirectă ajustată							
Terapie testată vs. terapie comparator							
1245.23/31 și 1275.1 vs. 1245.28							ND
Alte obiective							
Greutatea corporală							
Terapie testată vs. comparator comun							
1245.23/ 31 (76 S)	217	81.59 (1.26)	-2.39 (0.21)	213	82.21 (1.32)	-2.65 (0.21)	ND
1275.1 (52 S)	137	85.69 (1.57)	-2.93 (0.32)	140	87.68 (1.49)	-2.80 (0.32)	ND
Total							ND
Terapie comparator vs. comparator comun							
1245.28 (104 S)	780	83.03 (0.69)	1.34 (0.13)	765	82.52 (0.69)	-3.12 (0.13)	-4.46 [-4.81; -4.10]; < 0.001
Comparație indirectă ajustată:							
Terapie testată vs. terapie comparator							
1245.23/31 and 1275.1 vs. 1245.28							ND



(continuare)

Obiective Studiu	Empa 10 mg + met sau glimepiride + met			Empa 25 mg + met			Diferențe între grupuri
	N	Media valorilor inițiale	Media modificărilor de la finalul studiului	N	Media valorilor inițiale	Media modificărilor de la finalul studiului	Diferența medie [95% CI]; p-value
HbA1c							
Terapie testată vs. comparator comun							
1245.23/31 (76 S)	217	7.94 (0.05)	-0.62 (0.05)	213	7.86 (0.06)	-0.74 (0.05)	0.12 [-0.02; 0.27]; ND
1275.1 (52 S)	137	8.00 (0.08)	-0.69 (0.07)	140	8.02 (0.07)	-0.64 (0.07)	-0.04 [-0.25; 0.17]; ND
Total							Heterogenă p = 0.19; I ² = 47%
Terapie comparator vs. comparator comun							
1245.28 (104 S)	780	7.92 (0.03)	-0.55 (0.03)	765	7.92 (0.03)	-0.66 (0.03)	0.11 [-0.02; 0.19]; ND
Comparație indirectă ajustată:							
Terapie testată vs. terapie comparator							
1245.23/31 vs. 1245.28							0.01 [-0.15; 0.17]; ND
1275.1 vs. 1245.28							-0.15 [-0.38; 0.08]; ND

Rezultatele obținute au evidențiat următoarele:

- nu există diferențe semnificativ statistice între grupurile de tratament în privința mortalității indiferent de cauză
- nu există diferențe semnificativ statistice între grupurile de tratament în privința obiectivului MACE-3
- nu există diferențe semnificativ statistice între grupurile de tratament în privința evenimentelor adverse severe sau a celor care au determinat întreruperea medicației de studiu
- există efect semnificativ statistic în favoarea empagliflozinei în privința influențării ratei de hipoglicemie simptomatică
- există un efect semnificativ statistic în defavoarea empagliflozinei în privința ratelor de tulburări renale și ale căilor urinare, de afectare a sistemului reproducător și a sânelui și a infecțiilor genitale.

Concluziile comparației indirecte sunt sistematizate în tabelul următor:





Tabel 11: Efectele pozitive și negative ale empagliflozinei 10 mg vs. glimepiridă; comparație indirectă; comparator comun: empagliflozina 25 mg

Efecte pozitive	Efecte negative
Evenimente adverse <ul style="list-style-type: none">▪ Hipoglicemie simptomatică	Evenimente adverse <ul style="list-style-type: none">▪ Tulburări renale și ale căilor urinare▪ Infecții genitale

Studiul EMPA-REG, menționat în cadrul acestui raport, a fost evaluat și descris în raportul A16-12. Concluzia rezultată în urma evaluării precedente a fost că studiul este inadecvat pentru comparația dintre empagliflozină și medicamentele propuse de Comitetul Federal Comun sau cu cele considerate "tratament standard".

De exemplu, pacienții pentru care terapia asociată cu metformin și sulfoniluree nu a fost adecvată nu au fost trecuți la insulina (umană) cu sau fără metformin. În schimb, tratamentul a fost continuat și după 3 luni, a fost posibilă orice ajustare a tratamentului. În plus, solicitantul nu a respectat comparatorii propuși de experții germani.

Studiul EMPA-REG a fost, de asemenea, inadecvat pentru comparația cu "tratamentul standard". Pe de o parte, "tratamentul standard" a fost definit doar în măsura în care tratamentul trebuia să respecte ghidurile locale. Deoarece studiul a fost realizat în mai multe țări nu s-a putut propune un "standard" uniform. Nu au existat informații specifice cu privire la recomandările conținute în ghidurile locale respective și nici diferențele dintre acestea. Pe de altă parte, în studiul EMPA-REG nu a fost recunoscut niciun tratament specificat în ghiduri, deși acest aspect a fost solicitat. Conform criteriilor de includere, în studiul EMPA-REG s-au înscris numai pacienții cu control glicemic inadecvat care ar fi necesitat o ajustare a tratamentului, însă o astfel de ajustare a terapiei nu a fost reflectată vizibil în nivelurile de glucoză din sânge determinate pe parcursul studiului la diferite momente de timp și nici în medicația administrată.

Pentru prezenta reevaluare, solicitantul a depus o analiză pe subgrupuri populaționale care însă nu a produs nicio modificare în privința populației globale.

Studiul nu a întrunit criteriile necesare evaluării medicației antidiabetice, conform standardelor germane.

2.5. G-BA

Comitetul Federal din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului empagliflozin cu indicațiile precizate la punctul 1.9. Rezoluția datată 5 februarie 2015 prezintă următoarele concluzii [7]:

❖ monoterapie

- comparatorul potrivit pentru empagliflozin administrat în monoterapie este sulfonilureea (glibenclamidă sau glimepiridă)
- beneficiu adițional pentru empagliflozin față de comparator nu a fost stabilit
- numărul de pacienți eligibili pentru monoterapie este de aproximativ 221,400
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozină este 657.00€ - 770.33€



- costul tratamentului anual per pacient cu glibenclamidă este 13.03€- 78.17€
- costul tratamentului anual per pacient cu glimepiridă este 29.67€- 152.29€

❖ **tratament asociat: dubla terapie cu metformin**

- comparatorul potrivit pentru empagliflozin administrat în dublă terapie cu metformin este asocierea metformin + sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepiridă)
- beneficiu adițional pentru empagliflozin față de comparator nu a fost stabilit
- numărul de pacienți eligibili pentru dublă terapie cu metformin este de aproximativ 468,700
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozin + metformin este 690.24€ - 870.04€
- costul tratamentului anual per pacient cu metformin + glibenclamidă este 46.27€ - 177.88€
- costul tratamentului anual per pacient cu metformin + glimepiridă este 62.91€ - 252.00€

❖ **tratament asociat: dubla terapie cu un agent antidiabetic altul decât metformin și insulina**

- comparatorul potrivit pentru empagliflozin administrat în dublă terapie cu un agent antidiabetic altul decât metformin și insulina este asocierea metformin + sulfoniluree (glibenclamidă sau glimepiridă)
- beneficiu adițional pentru asocierea dintre empagliflozin și un agent antidiabetic altul decât metformin și insulina, față de comparator nu a fost stabilit
- numărul de pacienți eligibili pentru dublă terapie cu un agent antidiabetic altul decât metformin și insulina este de aproximativ 35,900
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozin + glibenclamidă este 670.03€ - 848.50€
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozin + glimepiridă este 686.67€ - 922.62€
- costul tratamentului anual per pacient cu metformin + glibenclamidă este 46.27€ - 177.88€
- costul tratamentului anual per pacient cu metformin + glimepiridă este 62.91€ - 252.00€

❖ **tratament asociat: triplă terapie cu 2 agenți antidiabetici**

- comparatorul potrivit pentru empagliflozin administrat în triplă terapie cu 2 agenți antidiabetici este asocierea metformin + insulină umană
- beneficiu adițional pentru asocierea dintre empagliflozin și 2 agenți antidiabetici, față de comparator nu a fost stabilit
- numărul de pacienți eligibili pentru tripla terapie cu 2 agenți antidiabetici este de aproximativ 77,400
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozină + metformin + glibenclamidă este €703.27 – € 948.21
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozină + metformin + glimepiridă este €719.91 – 1,022.33
- costul tratamentului anual per pacient cu NPH insulin + metformin este €408.75 – 850.73



- costul tratamentului anual per pacient cu NPH insulin este €375.51 – 751.02
- ❖ **tratament asociat: terapie de asociere cu insulina +/- un agent antidiabetic**
- comparatorul potrivit pentru empagliflozin asociat insulinei +/- unui agent antidiabetic este asocierea metformin + insulină umană
- beneficiu adițional pentru asocierea dintre empagliflozin și insulina +/- un agent antidiabetic, față de comparator nu a fost dovedit
- numărul de pacienți eligibili pentru de asociere cu insulina +/- un agent antidiabetic este 450,000-650,000
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozină + insulina este €1,032.51 – 1,521.35
- costul tratamentului anual per pacient cu empagliflozină + insulina + metformin este €1,065.75 – 1,621.06
- costul tratamentului anual per pacient cu NPH insulin + metformin este €408.75 – 850.73
- costul tratamentului anual per pacient cu NPH insulin este €375.51 – 751.02

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Empagliflozinum este rambursat în procente variate (100%, 90%, 75%, 70%, 65% și 40%) în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria (100%), Belgia (100%), Bulgaria (100%), Danemarca (100%), Estonia (75%), Finlanda (40%), Franța (65%), Germania (100%), Marea Britanie (100%), Olanda (100%), Slovacia (100%), Slovenia (100%), Spania (90%), Suedia (100%) și Ungaria (70%).

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI JUSTIFICAREA PUNTAJULUI OBTINUT

Ghidul clinic al Asociației Americane de Diabetologie publicat în anul 2017 [8], recomandă următoarele scheme terapeutice în funcție de starea pacientului și comorbiditățile asociate:

- monoterapie: metformin,
- terapia dublă:
 - metformin + sulfoniluree,
 - metformin + tiazolidindionă,
 - metformin + inhibitor DPP4,
 - metformin + inhibitor SGLT2,
 - metformin + agonist al receptorului GLP1,
 - metformin + insulin
- terapia triplă:
 - metformin + sulfoniluree + tiazolidindionă,
 - metformin + sulfoniluree + DPP4,
 - metformin + sulfoniluree + SGLT2,
 - metformin + sulfoniluree + GLP1,
 - metformin + sulfoniluree + insulină,



- metformin + tiazolidindionă+ sulfoniluree,
- metformin + tiazolidindionă +DPP4,
- metformin + tiazolidindionă +SGLT2,
- metformin + tiazolidindionă + GLP1,
- metformin + tiazolidindionă + insulină,
- metformin + DPP4+ sulfoniluree,
- metformin + DPP4 + tiazolidindionă,
- metformin + DPP4 + SGLT2,
- metformin + DPP4 + insulină,
- metformin + SGLT2+ sulfoniluree,
- metformin + SGLT2 + tiazolidindionă,
- metformin + SGLT2 + DPP4,
- metformin + SGLT2 + GLP1,
- metformin + SGLT2 +insulină,
- metformin + GLP1 + sulfoniluree,
- metformin + GLP1 + tiazolidindionă,
- metformin + GLP1 + SGLT2,
- metformin + GLP1 + insulină,
- metformin + insulină + tiazolidindionă,
- metformin + insulină + DPP4,
- metformin + insulină + SGLT2,
- metformin + insulină + GLP1.

Asociația Americană a Endocrinologilor Clinicieni recomandă următoarele scheme terapeutice în cadrul ghidului clinic pentru dezvoltarea unui plan de îngrijire în diabetul zaharat:

- ❖ monoterapie – metformin, GLP1, SGLT2, DPP4, AGI (inhibitori de alfa-glucozidază), tiazolidindione, sulfoniluree,
- ❖ dubla terapie – metformin (sau alt agent de linia întâi) + GLP1 sau + SGLT2, DPP4, tiazolidindionă, insulină bazală, colesevelam, bromocriptină cu eliberare imediată, AGI, sulfoniluree,
- ❖ tripla terapie – un agent din prima și a doua linie + GLP1 sau + SGLT2, DPP4, tiazolidindionă, insulină bazală, colesevelam, bromocriptină cu eliberare imediată, AGI, sulfoniluree.

CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

Solicitantul a propus medicamentul dapagliflozinum în vederea estimării impactului bugetar anual pentru terapia cu empagliflozinum. Medicamentul propus respectă definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările în vigoare. Precizăm că dapagliflozinul este rambursat dacă este administrat în dublă terapie cu: metformin, sulfoniluree și insulina.

Calculul costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017, consolidată la 20 februarie 2018.



Empagliflozinum (DC: Jardiance 10 mg și Jardiance 25 mg)

Jardiance 10 mg (Boehringer Ingelheim International GmbH - Germania) este condiționat în cutie x blistere perforate din PVC/ Al pentru eliberarea unei unități dozate x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 203.81 lei.

Jardiance 25 mg prezintă aceeași formă comercială și același preț cu amănuntul maximal cu TVA ca medicamentul de concentrație de 10 mg.

Conform RCP JARDIANCE 10 mg, „doza inițială recomandată de empagliflozin este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și în terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă RFG_e ≥60 ml/min/1,73 m² și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg.,,

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu:

- **Jardiance 10 mg** (luând în considerare doza zilnică recomandată de 10 mg) este de **2472.894 lei** [203.81/30 x 7 X 52].
- **Jardiance 25 mg** (luând în considerare doza zilnică maximă de 25mg) este de **2472.894 lei** [203.81/30 x 7 X 52].

Dapagliflozinum (DC Forxiga 10 mg)

Forxiga 10 mg (Astrazeneca AB - Suedia) este condiționat în cutie cu blister din Alu/ Alu perforat 30 x 1 comprimat filmat, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 203.04 lei.

Conform RCP Forxiga 10 mg comprimate filmate „este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de:

Monoterapie

Dacă dieta și exercițiile fizice nu asigură un control corespunzător al glicemiei la pacienți la care utilizarea metforminului nu este adecvată din cauza intoleranței.

Tratament adjuvant asociat

În asociere cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina, atunci când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic corespunzător,,

„Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, atât în cazul monoterapiei, cât și ca tratament adjuvant asociat cu alte medicamente care scad concentrația plasmatică de glucoză, inclusiv insulina,,,

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu **Forxiga 10 mg** este de **2463.552 lei** [203.04/30 x 7 X 52].

Dubla terapie empagliflozina + metformin vs. dapagliflozina + metformin

Conform CaNaMed prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic aferent medicamentului cu DCI metforminum, de concentrație 1000mg este 7.27 lei (0.12 lei/cp). Acesta corespunde DC Glucophage, medicament condiționat în cutie x blistere PVC/ Al x 60 comprimate filmate.



În RCP Glucophage, sunt precizate următoarele recomandări de administrare:

„ În monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice orale

Doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformină, de 2-3 ori pe zi, administrată în timpul meselor sau după masă. După 10-15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. La pacienții la care se administrează doze mari de clorhidrat de metformină (2-3 g pe zi), se pot înlocui două comprimate de Glucophage 500 mg cu un comprimat de Glucophage 1000 mg.

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformină pe zi, fracționat în 3 prize pe zi.

Asocierea cu insulina

Asocierea metforminei cu insulina se poate utiliza pentru a obține un control mai bun al glicemiei. Metformina se administrează în doza uzuală inițială de 500 mg sau 850 mg de 2 – 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei.,,

Pentru efectuarea costului anual al terapiei cu metformin s-a considerat doza de 1000mg ca fiind doza recomandată pe parcursul unui an. Costul anual al terapiei cu metformin este 43.68 lei (0.12X7X52).

Prin urmare,

- costul anual al dublei terapii empagliflozina + metformin este 2516.574 lei (2472.894+ 43.68).
- costul anual al dublei terapii dapagliflozina + metformin este 2507.232 lei (2463.552+ 43.68).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii empagliflozina + metformin este mai mare cu 0.37% comparativ cu prețul dublei terapii dapagliflozina + metformin, determinând un impact bugetar neutru.

Dubla terapie empagliflozina + sulfoniluree vs. dapagliflozina + sulfoniluree

Conform CaNaMed prețul cu amânuntul maximal cu TVA cel mai mic aferent medicamentului cu DCI glibenclamidum, de concentrație 3.5mg este 3.76 lei (0.031 lei/cp). Acesta corespunde DC Maninil, medicament condiționat în în cutie x 1 flac. x 120 comprimate.

La momentul evaluării, RCP Maninil nu poate fi accesat.

În RCP Glibenclamid Arena 3,5 mg, comprimate, sunt precizate următoarele recomandări de administrare:

„Pacienți cu vârsta sub 65 ani:

Doza inițială recomandată este de ½ - 1 comprimat Glibenclamid Arena 1,75 mg (0,875 mg - 1,75 mg glibenclamidă) sau de ½ comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg (1,75 mg glibenclamidă) pe zi, administrată înaintea micului dejun; apoi, doza se crește treptat cu câte ½ comprimat Glibenclamid Arena 1,75 mg sau cu ½ comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg, în funcție de valoarea glicemiei, repartizând doza înainte de cele 2-3 mese principale; doza va fi crescută la intervale de câteva zile.

Dozele zilnice de până la 3,5 mg glibenclamidă (2 comprimate Glibenclamid Arena 1,75 mg sau un comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg) pot fi administrate o singură dată, dimineața, la micul dejun, cu puțin lichid; dozele mai mari se vor diviza în două prize, dimineața și seara, administrate înainte de mese.



Pentru tratamentul de întreținere doza zilnică maximă recomandată este de 15 mg glibenclamidă, repartizată în 2-3 prize, înaintea meselor principale.,,

Pentru efectuarea costului anual al terapiei cu glibenclamid s-a considerat doza de 3.5mg ca fiind doza recomandată pe parcursul unui an. Costul anual al terapiei cu glibenclamid este 11.284 lei (0.031 X 7 X 52).

Prin urmare,

- costul anual al dublei terapii empagliflozina + glibenclamid este 2484.178 lei (2472.894+ 11.284).
- costul anual al dublei terapii dapagliflozina + glibenclamid este 2474.836 lei (2463.552+ 11.284).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii empagliflozină + glibenclamidă este mai mare cu 0.377% comparativ cu prețul dublei terapii dapagliflozină + glibenclamidă, producând un impact bugetar neutru.

Dubla terapie empagliflozina + insulina vs. dapagliflozina + insulina

Conform CaNaMed prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic aferent medicamentului cu DCI Insulinum Detemir este 271.57 lei. Acesta corespunde DC Levemir Penfill 100U/ml, medicament condiționat în cutie x 5 cartuse x 3 ml.

Conform RCP Levemir Penfill 100U/ml, insulina se administrează o dată pe zi într-o doză inițială de 10 unități sau 0,1-0,2 unități/kg. Considerând doza de 10 UI/zi ca fiind doza zilnică anuală, costul anual al terapiei cu insulina este 651.768 lei (3640/300 X 271.57/5).

Prin urmare,

- costul anual al dublei terapii empagliflozina + insulina este 3124.662 lei (2472.894+ 651.768).
- costul anual al dublei terapii dapagliflozina + insulina este 3115.32 lei (2463.552+ 651.768).

În concluzie, din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii empagliflozină + insulină este mai mare cu 0.30% comparativ cu dubla terapie dapagliflozină + insulină, determinând un impact bugetar neutru.





5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabel: Punctaj pentru empagliflozin în monoterapie și în diferite asocieri

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1. HAS: BT insuficient		
<ul style="list-style-type: none"> • în monoterapie • dubla terapie cu sulfoniluree • dubla terapie cu insulina 	0	0/15
1.1. HAS: BT important		
<ul style="list-style-type: none"> • dubla terapie cu metformin • tripla terapie cu metformin și sulfoniluree • tripla terapie cu metformin și insulină 	15	
1.2.1 NICE: aviz favorabil rambursării pentru:		
<ul style="list-style-type: none"> • monoterapie • dubla terapie cu metformin, • tripla terapie cu metformin și sulfoniluree • tripla terapie cu metformin și tiazolidindionă • dubla terapie cu insulina • triplă terapie cu insulina și un alt medicament antidiabetic 	15	15
1.2.2. SMC: aviz nefavorabil monoterapiei	0	0/15
1.2.2. SMC: aviz favorabil rambursării pentru:		
<ul style="list-style-type: none"> • dubla terapie cu metformin, • tripla terapie cu metformin și standardul de tratament, • terapia de asociere cu insulina 	15	
1.3 IQWIG/GBA: sunt publicate rapoarte de evaluare	15	15
2. Statutul de compensare al DCI Empagliflozinum în statele membre ale UE - 15 state	25	25
3. Costul terapiei cu empagliflozină versus dapagliflozină – impact bugetar neutru pentru următoarele asocieri: empagliflozina + metformin, empagliflozina + insulina, empagliflozina + sulfoniluree	15	15
TOTAL PUNCTAJ pentru : dubla terapie empagliflozina + metformin		85 puncte
TOTAL PUNCTAJ pentru: dubla terapie empagliflozina + insulina tripla terapie empagliflozina + metformin + sulfoniluree tripla terapie empagliflozina + metformin + insulina		70 puncte
TOTAL PUNCTAJ pentru: empagliflozina în monoterapie dubla terapie empagliflozina + sulfoniluree		55 puncte



5. CONCLUZII

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI empagliflozinum *administrat în dublă terapie cu metformin, întrunește punctajul de admitere 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern.*

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI empagliflozinum *administrat în dublă terapie cu insulina, tripla terapie cu metformin și sulfoniluree și tripla terapie cu metformin și insulina, întrunește punctajul de admitere condiționată 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern.*

Conform OMS.861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI empagliflozinum *administrat în monoterapie și în dublă terapie cu sulfonilureea, nu întrunește punctajul de admitere 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern.*

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI empagliflozinum indicat pentru: „*tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat,*”.

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Jardiance 10 mg comprimate filmate, Jardiance 25 mg comprimate filmate, versiunea publicată în 11/01/2018, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 17 décembre 2014, JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé, JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13754_JARDIANCE_PIC_INS_Avis2_CT13754.pdf
3. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 19 octobre 2016, JARDIANCE 10 mg, comprimé pelliculé, JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15171_JARDIANCE_PIC_REEV_Avis3_CT15171.pdf
4. National Institute for Health and Care Excellence Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes, Technology appraisal guidance [TA336], <https://www.nice.org.uk/guidance/ta336/resources/empagliflozin-in-combination-therapy-for-treating-type2diabetes-pdf-82602550735045>
5. Scottish Medicines Consortium Drug ID: 993/14; empagliflozin 10mg and 25mg tablet (Jardiance®), 05 September 2014,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/empagliflozin_Jardiance_FINAL_Sept_2014_amended_09.10.14_for_website.pdf

6. IQWiG Reports – Commission No. A16-46, Empagliflozin (type 2 diabetes mellitus) – Addendum to Commission A16-12, file:///C:/Users/Cristiana/Downloads/A16-46_Empagliflozin_Addendum-to-Commission-A16-12_V1-0.pdf
7. Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Empagliflozin, from 5 February 2015, http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-130/Empagliflozin_ENG.pdf
8. American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes 2017; S66-68, S71

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

