



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică

Data depunerii dosarului

21.10.2025

Numărul dosarului

73654

PUNCTAJ: 85

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: EMPAGLIFLOZINUM

1.2. DC: Jardiance 10 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: A10BK03

1.4 Data eliberării APP: 22 mai 2014

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă - **reevaluare**

1.7. Forma farmaceutică: *tablete, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 90 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat la 31.12.2025

Mărimea ambalajului	Cutie x 90 comprimate filmate
Concentrație	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	595,46
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	6,62

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică.*

Doze și mod de administrare

Boală renală cronică: Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

Toate indicațiile: 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. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Mod de administrare: Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, înghițite întregi cu apă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu empagliflozin la pacienții cu o valoare a RFGe <20 ml/minut și 1,73 m².

La pacienții cu o valoare a RFGe <60 ml/minut și 1,73 m², doza zilnică de empagliflozin este de 10 mg.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea empagliflozinului în ceea ce privește reducerea glicemiei este scăzută la pacienții cu o valoare a RFGe <45 ml/minut și 1,73 m² și este probabil absentă la pacienții cu o valoare a RFGe <30 ml/minut și 1,73 m². De aceea, dacă valoarea RFGe scade sub 45 ml/minut și 1,73 m², dacă este necesar, trebuie avut în vedere un tratament suplimentar de reducere a glicemiei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin 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 această grupă de pacienți.

Vârstnici

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.

Copii și adolescenți

Doza inițială recomandată este empagliflozin 10 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de empagliflozin 10 mg o dată pe zi și necesită control suplimentar al glicemiei, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Nu sunt disponibile date privind utilizarea la copii cu RFG estimată <60 ml/min și 1,73 m² și la copii cu vârsta sub 10 ani.

Siguranța și eficacitatea empagliflozinului în tratamentul insuficienței cardiace sau al bolii renale cronice la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Atenționări : Empagliflozinul nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Boehringer Ingelheim RCV GMBH & CO KG Viena Sucursala București, a solicitat **reevaluarea** medicamentului Jardiance (empagliflozin) 10 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică: „Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”

Se menționează faptul că pentru Jardiance a fost emisă Decizia ANMDMR nr. 829/01.08.2024 de **includere condiționată** în Listă pentru indicația de tratament a pacienților adulți cu boală renală cronică, cu adresabilitate pentru categoria de pacienți pentru care au fost validate criteriile de evaluare, și anume, pacienți adulți cu boală cronică de rinichi care primesc tratament nefroprotector standard și care prezintă:

- RFG estimată situată între valorile 20 – 24 ml/min/1,73 m² cu RAC ≥ 200mg/g sau
- RFG estimată situată între valorile 76 – 90 ml/min/1,73 m² cu RAC ≥ 200mg/g,

indicație nerambursată la data prezentei evaluări.

Boala cronică de rinichi (CKD) – generalități și tratament

Boala cronică de rinichi este din ce în ce mai recunoscută ca o problemă globală de sănătate publică care afectează 10-15% din populația lumii. CKD este rezultatul unei varietăți de cauze, cum ar fi diabetul, hipertensiunea arterială, bolile vasculare sau glomerulonefrita, însă diabetul rămâne principala cauză a acestei afecțiuni. Aproximativ 40% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au CKD pe baza criteriilor de eGFR sau albuminurie, iar peste 20% au CKD clinic manifestată (eGFR sub 60 ml/min/1,73 m²).

Boala renală cronică este asociată cu un risc crescut de boli cardiovasculare (CVD). Riscul CV, inclusiv episoadele de insuficiență cardiacă și mortalitatea, crește pe măsură ce eGFR scade sub 60 ml/min/1,73 m², independent de alți factori de risc, inclusiv diabetul. Evenimentele cardiovasculare sunt cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu CKD. În plus, nivelurile ridicate de albuminurie (raportul albumină-creatinină urinară; RACu ≥30 mg/g) sunt asociate cu un risc crescut de mortalitate din orice cauză și cardiovasculară.

CKD este asociată cu o calitate a vieții afectată și o speranță de viață substanțial redusă la toate vârstele. Insuficiența renală în stadiu terminal (ESRD) este cea mai severă formă de CKD și este fatală dacă nu este tratată prin terapie de substituție renală. Deși pacienții cu CKD în stadiu incipient sunt mai predispuși să decedeze înainte de a ajunge la ESRD, evitarea ESRD este în special de dorit datorită efectelor sale adverse asupra calității vieții și a costurilor substanțiale ale dializei și transplantului pentru furnizorii de servicii medicale.

CKD este definită ca anomalii ale structurii sau funcției rinichilor, prezente timp de cel puțin 3 luni și este clasificată în funcție de cauză, categoria ratei de filtrare glomerulară (RFG) (G1-G5) și categoria albuminuriei (A1-A3), abreviată ca CGA, în 5 stadii de boală (figura 1).

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red: very high risk. GFR, glomerular filtration rate.

Figura 1. CKD – Nomenclatura utilizată de KDIGO

Tratament

Obiectivele tratamentului sunt tratarea bolii de bază, încetinirea progresiei bolii renale, prevenirea riscurilor cardiovasculare și prevenirea complicațiilor bolii renale cronice. Controlul tensiunii arteriale și reducerea albuminuriei sunt esențiale în tratamentul bolilor renale cronice pentru a reduce riscul cardiovascular și a încetini progresia insuficienței renale. Alegerea tratamentelor și a obiectivelor ia în considerare existența hipertensiunii arteriale și/sau a albuminuriei, precum și beneficiile așteptate pe baza elementelor contextuale (vârsta fiziologică și cronologică, comorbidități asociate).

Tratamentele cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină sunt recomandate ca tratament de primă linie, preferându-se inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), care au un raport cost-eficacitate mai favorabil decât antagoniștii receptorilor angiotensinei II (ARA). Când obiectivele (reducerea albuminuriei, normalizarea tensiunii arteriale) nu sunt atinse, tratamentul se modifică prin asocierea mai multor clase de medicamente antihipertensive: terapie duală, apoi terapie triplă. În caz de eșec, se recomandă un consult de specialitate nefrologie (sau cardiologie).

În cazurile de nefropatie diabetică, se inițiază un tratament sistematic cu blocante ale sistemului renină-angiotensină în prezența albuminuriei (raportul RACu > 3 mg/mmol) sau a hipertensiunii arteriale (tensiune arterială sistolică țintă < 130 mmHg și tensiune arterială diastolică < 80 mmHg). Deoarece incidența hiperkaliemiei este crescută din cauza insuficienței renale și a acidozei, aceasta necesită monitorizare atentă în timpul tratamentului cu un inhibitor al IECA sau un ARA.

Inhibitorii SGLT2 (canagliflozină și dapagliflozină), sunt utilizate ca terapie de primă intenție după prescrierea unei doze zilnice maxime stabile de inhibitor IECA sau ARA timp de cel puțin 4 săptămâni, în asociere cu acest tratament standard. Canagliflozina (INVOKANA), indicată pentru diabetul de tip 2, a demonstrat beneficii în diabetul de tip 2 cu boală renală în stadiul 2 sau 3 și albuminurie, în asociere cu tratamentul standard cu o doză zilnică maximă de inhibitor al ECA sau ARA.

FORXIGA (dapagliflozină) este un tratament de primă intenție la pacienții adulți cu boală renală cronică, cu o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 25 și 75 ml/min/1,73 m² și un raport albumină/creatinină urinară (RACu) între 200 și 5000 mg/g, cu o creștere a albuminuriei cu cel puțin 3 luni înainte de prima vizită.

KERENDIA (finerenonă) este o terapie pentru boala renală cronică cu albuminurie asociată cu diabet zaharat de tip 2, doar ca tratament adițional la terapia standard optimizată cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un blocant al receptorilor de angiotensină II (ARA). Beneficiul clinic al utilizării sale în monoterapie nu a fost demonstrat. Tratamentul cu KERENDIA (finerenonă) se inițiază după prescrierea unei doze zilnice maxime stabile de inhibitor IECA sau de ARA timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere lipsa datelor comparative față de un inhibitor SGLT2 (gliflozină) și numărul mic (variind de la mai puțin de 5% la 8,5%, în funcție de studiu) de pacienți incluși în studiile pivot tratați cu un inhibitor SGLT2,

finerenona nu poate fi poziționată în practica clinică în raport cu inhibitorii SGLT2; beneficiul clinic al asocierii finerenonă + tratament standard optimizat cu un inhibitor ECA sau un ARA + gliflozină nu a fost stabilit; prin urmare, nu se recomandă inițierea terapiei triple în boala renală cronică.

În România, la data prezentei evaluări, dintre inhibitorii SGLT2 autorizați, FORXIGA (dapagliflozin) este compensat necondiționat pentru tratamentul pacienților adulți cu CKD cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată).

Pentru KERENDIA (finerenonă) au fost emise Deciziile ANMDMR nr. 421 și 422/29.04.2024 de includere necondiționată în Listă pentru tratamentul CKD (cu albuminurie) asociată cu diabetul zaharat de tip 2 la adulți, medicament neinclus la acest moment în Listă.

Eficacitate și siguranță clinică – studiul EMPA-KIDNEY

Studiu comparativ de fază III, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua efectul empagliflozinului, adăugat la terapia standard, inclusiv un inhibitor ECA sau un ARA la doza maximă tolerată, asupra timpului până la progresia bolii renale sau a decesului din cauze cardiovasculare la 6.609 pacienți adulți cu CKD cu risc de progresie a bolii renale.

Pacienții au fost randomizați (raport 1:1) pentru a primi:

- Grupul cu empagliflozină: 10 mg administrat oral, o dată pe zi, pe lângă terapia standard, inclusiv un inhibitor ECA sau un ARA, cu excepția cazului în care nu este tolerat sau nu este indicat.
- Grupul placebo: administrare orală, o dată pe zi, pe lângă terapia standard, inclusiv un inhibitor ECA sau un ARA, cu excepția cazului în care nu este tolerat sau nu este indicat.

Tratamentul concomitent cu un alt inhibitor SGLT2 nu a fost permis pe durata perioadei de studiu.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de: vârstă (< 45, ≥ 45 până la < 55, ≥ 55 până la < 75, ≥ 75 ani), sex (masculin, feminin), regiunea geografică (America de Nord, Europa, Japonia, alte țări asiatice), antecedente de diabet (da, nu), nivelul albuminuriei (raportul albumină/creatinină urinară RACu < 20, ≥ 20 până la < 200, ≥ 200 până la < 500, ≥ 500 până la < 1000, ≥ 1000), rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) (< 30, ≥ 30 până la < 45, ≥ 45 și < 60, între ≥ 60 și < 75, ≥ 75 ml/min/1,73 m²).

Criteriul principal de evaluare a fost timpul până la apariția primului eveniment din criteriul de evaluare compozit, format din:

- Progresia CKD definită prin: ESRD (utilizarea dializei cronice timp de cel puțin 90 de zile sau a transplantului de rinichi) sau o scădere susținută a eGFR ≥ 40% față de valoarea inițială la randomizare sau o scădere susținută a eGFR < 10 ml/min/1,73 m² sau deces din cauze renale sau din cauze cardiovasculare.

Criteriile de evaluare secundare cu control al riscului alfa au fost:

- Timpul până la primul eveniment dintre următoarele evenimente cardiovasculare: spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces din cauze cardiovasculare,
- Timpul până la spitalizări din toate cauzele (primul eveniment și recurent),
- Timpul până la deces din toate cauzele.

În studiul EMPA-KIDNEY au fost randomizați în total 6609 pacienți, dintre care 3304 în grupul cu empagliflozină 10 mg și 3305 în grupul placebo.

Majoritatea pacienților au fost bărbați (67%), cu o vârstă medie la includere de 63,3 ani. **eGFR-ul mediu al pacienților a fost de 37,3 ml/min/1,73 m²; majoritatea pacienților aveau CKD în stadiul 3b (44,3% dintre pacienți aveau un eGFR între ≥ 30 și < 45 ml/min/1,73 m²) sau CKD în stadiul 4 (34,5% dintre pacienți aveau un eGFR < 30 ml/min/1,73 m²); 13,4% dintre pacienți aveau CKD în stadiul 3a (eGFR-ul ≥ 45 și < 60 ml/min/1,73 m²) și doar 7,7% dintre pacienți aveau CKD în stadiul 1 până la 2 (eGFR-ul ≥ 60 ml/min/1,73 m²).**

Raportul median albumină/creatinină (RACu) a fost de 329,4 mg/g. Riscul de afectare renală acută, conform clasificării KDIGO, a fost de la mare la foarte mare, la 96,1% dintre pacienți.

Cele mai frecvente cauze ale CKD au fost nefropatia diabetică (31,1%), boala glomerulară (25,3%) sau boala ischemică/hipertensivă (21,9%). **Aproape 44% dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2 la momentul inițial, iar 26,7% aveau antecedente de boli cardiovasculare.**

La momentul inițial, 85,2% dintre pacienți au fost tratați cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină, 52% primind un blocant al receptorilor angiotensinei II (ARA) și 33% cu un inhibitor ECA; 42,6% au fost tratați cu diuretice, iar 41,8% cu beta-blocante. Aproximativ 15% dintre pacienții incluși nu primeau un IECA din cauza unei contraindicații sau a intoleranței. **Aproape 40% dintre pacienți primeau tratament hipoglicemiant.**

Rezultate – criteriul principal de evaluare

Durata medie a expunerii la tratament a fost de $22,10 \pm 8,12$ luni, peste 90% dintre pacienți fiind expuși timp de cel puțin 52 de săptămâni (12 luni), peste 65% timp de cel puțin 78 de săptămâni (18 luni) și aproape 44% expuși timp de cel puțin 104 săptămâni (24 de luni). Durata mediană de urmărire a fost de 24,3 luni (18,0; 29,7 luni).

Empagliflozin a demonstrat superioritate față de placebo: 432 de pacienți din grupul tratat cu empagliflozin (13,1%) și 558 de pacienți din grupul placebo (16,9%) au prezentat cel puțin un eveniment din criteriul de evaluare principal compozit (timpul până la primul eveniment dintre evenimentele ulterioare), (HR=0,72; Î 95% [0,64; 0,82]; $p < 0,0001$). Aceste rezultate corespund unor rate de incidență de 6,85 față de 8,96 la 100 pacienți-ani. Empagliflozin a redus apariția acestor evenimente comparativ cu placebo, cu un risc absolut de 3,8% și un risc relativ de 28%, după o perioadă de urmărire de 24,3 luni. Această superioritate a fost confirmată după aproximativ 1 an de tratament. Diferența în ceea ce privește criteriul de evaluare primar a fost determinată în principal (în două treimi din cazuri) de o reducere a eGFR de $\geq 40\%$ (8,9% față de 11,3%). Rezultatele pentru criteriul de evaluare primar sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Rezultate privind criteriile de evaluare secundare cu gestionarea riscului alfa

Criteriile de evaluare secundare, timpul până la decesul din orice cauză (RR=0,87; Î 95% [0,70; 1,08]), NS) și timpul până la primul eveniment de spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau deces din cauze cardiovasculare, nu au fost semnificative statistic (RR=0,84; Î 95% [0,63; 1,13]; NS).

Tabel nr. 1: Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit și obiectivele secundare cheie incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie și componentele sale

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Timp până la prima apariție a evoluției bolii renale (scădere susținută $\geq 40\%$ a valorii RFGe față de randomizare, valoare susținută a RFGe < 10 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$, boală renală în stadiu terminal* (BRST) sau deces de cauză renală) sau deces de cauză CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 99,83%)		0,72 (0,59; 0,89)
Valoarea p pentru superioritate		$< 0,0001$
Scădere susținută a valorii RFGe $\geq 40\%$ față de randomizare, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,70 (0,61; 0,81)
Valoarea p		$< 0,0001$
BRST* sau valoare susținută a RFGe < 10 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$, N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,69 (0,56; 0,84)
Valoarea p		0,0003
Deces de cauză renală, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		
Valoarea p		
Deces de cauză CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,84 (0,60; 1,19)
Valoarea p		0,3366
BRST sau deces de cauză CV, N (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 95%)		0,73 (0,59; 0,89)
Valoarea p		0,0023
Apariția spitalizării din orice cauză (prima și recurente), N de evenimente	1 895	1 611
Rata de risc, comparativ cu placebo (Î 99,03%)		0,86 (0,75; 0,98)
Valoarea p		0,0025

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată

* Boala renală în stadiu terminal (BRST) se definește ca inițierea dializei de întreținere sau efectuarea unui transplant renal.

Numărul total de spitalizări (primare și recurente) a fost, de asemenea, mai mic în grupul tratat cu empagliflozină 10 mg (1.611 spitalizări) comparativ cu grupul placebo (1.895 spitalizări).

În general, tratamentul cu empagliflozin 10 mg a redus statistic riscul de spitalizări din orice cauză comparativ cu placebo (RR=0,86; ÎI 95% [0,78, 0,95]; p=0,0025).

Beneficiul empagliflozin a fost demonstrat atât la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cât și la cei fără diabet.

Profilul de siguranță

În ceea ce privește profilul de siguranță, 22,9% dintre pacienții din grupul tratat cu empagliflozin și 25,7% dintre pacienții din grupul placebo au întrerupt prematur tratamentul. Principalele motive pentru întreruperea prematură au fost apariția unui eveniment advers (aproximativ 7,2% dintre pacienții din ambele grupuri), dintre care 3,6% au fost evenimente adverse grave care au dus la deces, și o cauză necunoscută. În total, 315 pacienți au decedat în timpul studiului, reprezentând 4,8% dintre pacienți: 148 (4,5%) pacienți din grupul tratat cu empagliflozină și 167 (5,1%) pacienți din grupul placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiul EMPA-KIDNEY au fost guta (empagliflozin: 7,0%, placebo: 8,0%) și insuficiența renală acută (empagliflozin: 2,8%, placebo: 3,5%), care au fost mai frecvente la pacienții cu gută din grupul placebo. Profilul de siguranță al empagliflozinului în indicația extinsă pare similar cu cel cunoscut în celelalte indicații aprobate.

Unele evenimente adverse rare au fost observate mai frecvent în grupul tratat cu empagliflozin, în special cazuri de cetoacidoză, care au fost rare, dar au crescut cu empagliflozin comparativ cu placebo (n=6 (0,2%) vs 1 (<0,1%)). În plus, 28 (0,8%) pacienți din grupul tratat cu empagliflozin și 19 (0,6%) pacienți din grupul placebo au suferit amputarea membrelor inferioare, în principal la pacienții diabetici (23 de pacienți din grupul tratat cu empagliflozin și 17 pacienți din grupul placebo). Cea mai frecventă amputare observată a fost amputarea degetelor de la picior (n=20; 0,5% vs n=14; 0,4%).

Locul Jardiance în strategia terapeutică

Pe baza datelor clinice ale studiului EMPA-KIDNEY care a evaluat eficacitatea empagliflozinului asociat la terapia standard, JARDIANCE (empagliflozin) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală renală cronică, adăugat la terapia standard:

- cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 ml/min/1,73 m² sau între 45 și 90 ml/min/1,73 m² cu un raport albumină/creatinină urinară (RACu) ≥ 200 mg/g și
- tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau cu un blocant al receptorilor de angiotensină II (ARA sau sartan) la doza maximă tolerată.

Tratamentul cu JARDIANCE (empagliflozină) se inițiază după ce a fost prescrisă o doză zilnică maximă stabilă de IECA sau de ARA timp de cel puțin 4 săptămâni.

Având în vedere lipsa datelor comparative cu alți inhibitori SGLT2, empagliflozin nu poate fi poziționat în raport cu aceștia. Rolul empagliflozinului în raport cu finerenona (KERENDIA), precum și asocierea acestora, nu pot fi specificate din cauza lipsei de date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului adoptat de Comisia de transparență la data de 31.01.2024, ca urmare a evaluării medicamentului Jardiance pentru indicația autorizată prin procedură centralizată de tratament a pacienților adulți cu boală renală cronică, HAS a acordat următoarele beneficii acestei terapii:

- **beneficiu important**, ca tratament adăugat la tratamentul standard, la pacienții:

- cu o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 ml/min/1,73 m² sau între 45 și 90 ml/min/1,73 m² cu un raport albumină/creatinină urinară (RACu) $\geq$ 200 mg/g,
- tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un antagonist al receptorilor de angiotensină II (ARA sau sartan) la doza maximă tolerată,

- **beneficiu insuficient**, pentru a justifica rambursarea națională pentru orice alt domeniu de aplicare prevăzut de autorizația de punere pe piață.

Luând în considerare următoarele elemente:

- superioritatea demonstrată în studiul EMPA-KIDNEY privind JARDIANCE (empagliflozină) comparativ cu placebo, în asocieră cu terapia standard optimizată cu inhibitori ai ECA sau ARA, asupra criteriului principal de evaluare compozit, inclusiv progresia bolii renale până la stadiul de boală cronică de rinichi (CKD) sau scăderea susținută a eGFR $\geq$ 40%, sau scăderea susținută a eGFR $<$ 10 ml/min/1,73 m², sau deces din cauze renale sau deces din cauze cardiovasculare: 432 (13,1%) pacienți din grupul tratat cu empagliflozină față de 558 (16,9%) pacienți din grupul placebo, RR=0,72; ÎI 95% [0,64; 0,82]; p<0,0001),
- o mărime a efectului corespunzătoare unei reduceri a eGFR $\geq$ 40% (8,9% față de 11,3%),
- a unei diferențe semnificative statistic doar la unul dintre criteriile de evaluare secundare cu managementul riscului alfa și anume timpul până la spitalizare din toate cauzele (HR=0,86; IC 95% [0,78; 0,95]; p=0,0025) și a absenței unei diferențe semnificative statistic demonstrate la criteriile de evaluare spitalizare pentru insuficiență cardiacă, deces din cauze cardiovasculare și deces din toate cauzele,
- o comparație acceptabilă față de placebo în ceea ce privește dezvoltarea concomitentă a JARDIANCE (empagliflozin) comparativ cu alte gliflozine și finerenonă,
- profilul de siguranță al JARDIANCE (empagliflozin) în această indicație extinsă, care pare similar cu cel observat în celelalte indicații ale autorizației de punere pe piață,
- și în absența unui rezultat solid privind calitatea vieții,

Comisia consideră că JARDIANCE (empagliflozină) oferă o îmbunătățire minoră a serviciilor medicale prestate (ASMR IV) în strategia terapeutică actuală, excluzând alte gliflozine.

NICE

Conform concluziilor raportului de evaluare NICE publicat la data de 20.12.2023, empagliflozin este recomandat ca opțiune pentru tratamentul bolii renale cronice (CKD) la adulți, ca terapie adăugată la tratamentul standard optimizat, care include cea mai mare doză tolerată autorizată de:

- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocante ale receptorilor de angiotensină (ARA), cu excepția cazului în care acestea sunt contraindicate și
- pacienții au o rată estimată de filtrare glomerulară de:
 - 20 ml/min/1,73 m² până la mai puțin de 45 ml/min/1,73 m² sau
 - 45 ml/min/1,73 m² până la 90 ml/min/1,73 m² și fie:
 - un raport albumină-creatinină urinară de 22,6 mg/mmol sau mai mare sau
 - diabet zaharat de tip 2.

Dacă pacienții cu această afecțiune și medicii lor curanți consideră empagliflozin ca fiind unul dintre tratamentele adecvate (inclusiv dapagliflozin), după discutarea avantajelor și dezavantajelor tuturor opțiunilor, recomandăm utilizarea terapiei celei mai puțin costisitoare, luând în considerare costurile de administrare, dozajul, prețul per doză și acordurile comerciale.

NICE a argumentat această recomandare pe baza următoarelor considerente:

- Tratamentul CKD vizează încetinirea progresiei acesteia. Tratamentul standard constă în modificări ale stilului de viață și ale dietei și, de obicei, administrarea de inhibitori ECA sau ARA. Empagliflozin este un tratament oral pentru CKD. Compania propune ca empagliflozin să fie utilizat ca terapie adăugată la tratamentul standard optimizat cu inhibitori ai ECA sau ARA, într-o populație similară, dar puțin mai largă ca cea a dapagliflozinului, care nu include toți pacienții pentru care este autorizat.
- Dovezile studiilor clinice sugerează că empagliflozin împreună cu tratamentul standard este mai eficient decât tratamentul standard administrat singur. Însă studiul clinic principal nu a inclus subiecți cu CKD cu o rată estimată de filtrare glomerulară mai mică de 20 ml/min/1,73 m². Iar subiecții cu o rată estimată de filtrare glomerulară între 45 ml/min/1,73 m² și 90 ml/min/1,73 m² au fost incluși numai dacă aveau și un raport albumină-creatinină urinară de 22,6 g/mmol sau mai mult. Nu există studii clinice care să compare direct empagliflozin cu dapagliflozin la pacienții cu CKD. Rezultatele unei comparații indirecte sugerează că empagliflozin are o eficacitate similară cu dapagliflozin și probabil are o siguranță similară.
- Boala cronică de rinichi poate progresa mai rapid la unele grupuri etnice minoritare, iar în cazul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, progresează mai rapid la cei sub 55 de ani. Acest lucru a fost recunoscut, dar nu a putut fi luat în considerare în procesul decizional.

- Estimările cost-eficiență pentru empagliflozin comparativ cu îngrijirea standard se încadrează în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. De asemenea, o comparație a costurilor sugerează că empagliflozin are costuri similare cu dapagliflozin.

SMC

Conform SMC Advice nr. 2642/07.06.2024, Jardiance (empagliflozin) este acceptat pentru utilizare restricționată în cadrul NHS Scotland, respectiv pentru tratamentul pacienților adulți cu boală renală cronică care urmează tratament standard optimizat individual (inclusiv inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocante ale receptorilor de angiotensină II, cu excepția cazului în care acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate) și care, la începutul tratamentului, fie aveau:

- o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) de 20 ml/min/1,73 m² până la 45 ml/min/1,73 m² sau
- o eGFR de 45 ml/min/1,73 m² până la 90 ml/min/1,73 m² și fie:
 - Un raport albumină-creatinină urinară (RACu) de 22,6 mg/mmol sau mai mult, sau
 - Diabet zaharat de tip 2 (DZT2).

IQWiG/G-BA

În cadrul raportului de evaluare IQWiG A23-78/30.10.2023, **empagliflozin** a fost analizat pentru indicația de tratament a pacienților adulți cu boală cronică de rinichi, prin raportare la terapia de comparație adecvată stabilită de G-BA, respectiv o terapie standard optimizată, adaptată individual, care vizează atât boala de bază, cât și comorbiditățile relevante (diabet zaharat, hipertensiune arterială, dislipidemie, anemie).

Pe baza dovezilor disponibile, **IQWiG a concluzionat că beneficiul adițional nu este dovedit**, concluzie preluată de G-BA în decizia sa.

În definirea comparatorului relevant, G-BA precizează că terapiile fără autorizație pentru indicația evaluată și neacceptate explicit pentru utilizare off-label, nu pot fi considerate terapie de comparație adecvată, în concordanță cu cadrul legislativ în vigoare. Evaluarea pornește de la premisa că, potrivit stadiului actual al cunoștințelor medicale, **inhibitorii SGLT2 (în special dapagliflozin)** sunt deja integrați în standardul terapeutic al bolii cronice de rinichi, atunci când sunt utilizați conform autorizației de punere pe piață.

Totodată, G-BA subliniază cerințe metodologice esențiale pentru demonstrarea unui beneficiu adițional:

- optimizarea terapiei bolii de bază și a comorbidităților în ambele brațe de tratament;
- evitarea substanțelor nefrotoxice;
- respectarea indicațiilor și dozelor aprobate;
- excluderea placebo-ului sau a continuării unei terapii suboptimale ca alternativă de comparație, în măsura în care există opțiuni de intensificare terapeutică.

Pentru populația țintă evaluată, obiectivul terapeutic rămâne încetinirea progresiei bolii renale, fără includerea pacienților aflați deja în stadiul de terapie de substituție renală (dializă sau transplant).

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

În decizia publicată la 23.02.2024, G-BA a stabilit că, la adulții cu boală cronică de rinichi, empagliflozin nu demonstrează un beneficiu adițional față de terapia standard optimizată, adaptată individual și orientată către tratamentul bolii de bază și al comorbidităților relevante, concluzie în deplină concordanță cu evaluarea IQWiG.

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

Boehringer Ingelheim RCV GMBH & CO KG Viena Sucursala București a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Jardiance (empagliflozin), pentru indicația „*Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică*”, **este compensat în 16 state membre ale Uniunii Europene** (Austria, Bulgaria, Cehia, Cipru, Danemarca, Finlanda, Franța, Italia, Polonia, Portugalia, Țările de Jos, Slovacia, Spania, Suedia, Ungaria, Irlanda) și **Marea Britanie**.

4. COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul ales de solicitant pentru calculul costurilor terapiei este medicamentul **Forxiga (dapagliflozin)** - ambalaj: cutie cu 30 comprimate filmate, compensat în Listă conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI Dapagliflozinum (introdus prin O. nr. 2.890/648/2024, aplicabil de la data de 4 iunie 2024), pentru indicația de tratament a bolii cronice de rinichi la pacienții adulți cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai sistemului renină–angiotensină–aldosteron – inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocați ai receptorilor angiotensinei, în doza maximă tolerată) și care prezintă următoarele criterii de eligibilitate:

- eRFG între 25–60 ml/min/1,73 m², indiferent de nivelul albuminuriei;
- eRFG între 60–75 ml/min/1,73 m² și raport albumină urinară/creatinină urinară (RACu) ≥ 3,39 mg/mmol (≥ 30 mg/g);
- eRFG > 75 ml/min/1,73 m² și RACu ≥ 3,39 mg/mmol (≥ 30 mg/g), dar < 22,6 mg/mmol (< 200 mg/g).

La pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care nu pot primi tratament nefroprotector standard din cauza contraindicațiilor sau intoleranței la inhibitorii ECA, se mențin aceleași criterii de eRFG și albuminurie. De asemenea, la pacienții cu eRFG între 25–60 ml/min/1,73 m² nu este necesară determinarea raportului albumină/creatinină urinară pentru inițierea tratamentului cu dapagliflozin.

În conformitate cu definiția comparatorului prevăzută de Criteriile de evaluare, dapagliflozin este **considerat comparator valid**, întrucât reprezintă un medicament compensat în sistemul de asigurări sociale de sănătate, inclus în Lista aprobată prin H.G. nr. 720/2008 republicată, și constituie, la data evaluării, alternativa terapeutică relevantă disponibilă pentru tratamentul bolii cronice de rinichi în România.

Se constată că indicația compensată pentru dapagliflozin nu se suprapune integral cu indicația autorizată pentru empagliflozin în tratamentul bolii cronice de rinichi, aceasta din urmă incluzând pacienți definiți prin criterii de severitate diferite, conform autorizației de punere pe piață și datelor clinice disponibile. Această diferență nu afectează însă validarea comparatorului din punct de vedere al cadrului metodologic aplicabil, metodologia necondiționând acceptarea comparatorului de identitatea completă a populației eligibile.

În conformitate cu art. 220 alin. (2) și art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, solicitantul a depus la dosarul de evaluare **exprimarea disponibilității de a încheia un protocol cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanțarea tratamentului cu empagliflozin pentru indicația de tratament a bolii cronice de rinichi la pacienții adulți.**

În acest context și în acord cu prevederile notei 2, punctul 23, Cap. A, Partea I din Metodologia de evaluare, costul terapiei a fost calculat luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în documentul de exprimare a disponibilității, document cu caracter confidențial.

Tabelul nr. 2 prezintă calculul detaliat al costurilor anuale ale terapiei cu empagliflozin comparativ cu dapagliflozin, realizat de evaluator pe baza prețurilor cu amănuntul maximale aprobate conform Canamed (O.M.S. nr.5994/2024), actualizat la data de 31.12.2024, a dozei zilnice recomandate conform RCP și a unei durate de administrare de 365 zile, reflectând **costul real** al terapiei pentru fiecare DCI prin utilizarea ambalajelor disponibile în compensare.

Tabel nr. 2: Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Administrare conform RCP	Cost anual terapie (lei)	Impact bugetar față de comparator
Empagliflizinum	Jardiance 10 mg cpr film	Cutie x 90 cpr film	595,46	6,62	1 cpr/zi	2416,30	-
Dapagliflozinum (comparator validat)	Forxiga 10 mg	Cutie x 30 cpr film	198,41	6,61	1 cpr/zi	2412,65	+ 0,15 %
Dapagliflozinum	Forxiga 10 mg	Cutie x 90 cpr film	555,29	6,17	1 cpr/zi	2252,05	+ 7,29 %

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Comparativ cu dapagliflozin (ambalaj cutie x 30 comprimate), costul anual al terapiei cu empagliflozin este superior cu 0,15%, neîndeplinind criteriul de impact bugetar negativ de minimum -5%. Pentru îndeplinirea acestui criteriu, ar fi necesară o reducere a prețului cu amănuntul maximal al empagliflozin de minimum 5,20%, corespunzătoare unui impact bugetar de -5,14%.

Având în vedere că dapagliflozin este disponibil și sub formă de ambalaj cu 90 comprimate, inclus în compensare, a fost realizată o analiză de sensibilitate utilizând acest ambalaj. În acest scenariu, pentru îndeplinirea criteriului de impact bugetar negativ de minimum -5%, ar fi necesară o reducere a prețului empagliflozin de 11,5%, corespunzătoare unui impact bugetar de -5,02%.

Modalitatea detaliată de calcul a costurilor terapiei prezentată în cadrul evaluării HTA constituie baza tehnică necesară demarării negocierii unui protocol de cofinanțare conform art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006, ulterior includerii medicamentului empagliflozin în Lista de medicamente compensate pentru indicația de tratament a bolii cronice de rinichi la pacienții adulți.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30*
TOTAL	85

*Punctaj acordat de SETS ca urmare a exprimării disponibilității Boehringer de a încheia un protocol cu CNAS pentru cofinanțarea tratamentului cu Jardiance (empagliflozin) pentru boala cronică de rinichi la adulți, care să genereze economii pentru sistemul de asigurări de sănătate, în acord cu prevederile notei 2, punctul 23, Cap. A, Partea I din Metodologia de evaluare.

6. CONCLUZII

- Boala cronică de rinichi (CKD) este o afecțiune progresivă care evoluează către stadii avansate de severitate, asociate cu un risc crescut de complicații sistemice, inclusiv boli cardiovasculare, anemie severă, acidoză metabolică și tulburări minerale și osoase. Scăderea progresivă a ratei estimate de filtrare glomerulară (eGFR) se corelează cu un risc crescut de insuficiență renală, retenție de lichide și complicații uremice, putând impune inițierea dializei sau efectuarea transplantului renal, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacienților și asupra resurselor sistemului de sănătate.
- Pe baza datelor clinice ale studiului EMPA-KIDNEY, empagliflozin reprezintă un tratament preventiv indicat la pacienții adulți cu boală renală cronică, administrat ca terapie adăugată la tratamentul standard optimizat, care include cea mai mare doză tolerată autorizată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocante ale receptorilor de angiotensină (ARA), cu excepția cazurilor în care aceste terapii sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, la pacienți cu:
 - o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și raport albumină/creatinină urinară (RACu) $\geq$ 200 mg/g, sau
 - eGFR între 45 și 90 ml/min/1,73 m² și RACu $\geq$ 200 mg/g.
- Tratamentul cu Jardiance (empagliflozin) se inițiază după administrarea unei doze zilnice maxime stabile de IECA sau ARA, menținută pentru o perioadă de minimum 4 săptămâni.
- Jardiance (empagliflozin) nu poate fi poziționat în strategia terapeutică în raport cu comparatorul compensat Forxiga (dapagliflozin), în absența unor date comparative directe între cele două medicamente.
- Se menționează faptul că pentru medicamentul Jardiance (empagliflozin) a fost emisă Decizia ANMDMR nr. 829/01.08.2024 de includere condiționată în Listă pentru indicația de tratament a pacienților adulți cu boală renală cronică, nefiind negociat și încheiat un contract cost-volum până la data prezentei evaluări.
- În conformitate cu prevederile art. 220 alin. (2) și art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006, republicată, compania a depus o nouă cerere de evaluare pentru medicamentul Jardiance (empagliflozin) în indicația de tratament a bolii cronice de rinichi la adulți, însoțită de exprimarea disponibilității pentru încheierea unui protocol cu CNAS privind cofinanțarea tratamentului pentru această indicație, în vederea reducerii impactului bugetar și a alinierii cu subcriteriul de evaluare 4.1 aferent costurilor terapiei, cu scopul includerii necondiționate a medicamentului în lista de compensare.

În acord cu prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Jardiance (empagliflozin), pentru indicația:

„Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică, ca terapie adăugată la tratamentul standard optimizat care include cea mai mare doză tolerată autorizată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocante ale receptorilor de angiotensină (ARA), cu excepția cazurilor în care aceste terapii sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, la pacienți cu:

- o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și raport albumină/creatinină urinară (RACu) $\geq$ 200 mg/g, sau
- eGFR între 45 și 90 ml/min/1,73 m² și RACu $\geq$ 200 mg/g”,

întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Jardiance (empagliflozin) 10 mg comprimate filmate în indicația terapeutică:

„Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică, ca terapie adăugată la tratamentul standard optimizat care include cea mai mare doză tolerată autorizată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocante ale receptorilor de angiotensină (ARA), cu excepția cazurilor în care aceste terapii sunt contraindicate sau nu sunt tolerate, la pacienți cu:

- o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și raport albumină/creatinină urinară (RACu) $\geq$ 200 mg/g, sau
- eGFR între 45 și 90 ml/min/1,73 m² și RACu $\geq$ 200 mg/g”.



Referințe bibliografice:

1. RCP JARDIANCE: Jardiance, INN-empagliflozin
2. KDIGO 2024: [https://www.kidney-international.org/article/%20S0085-2538\(23\)00766-4/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/%20S0085-2538(23)00766-4/fulltext)
3. AVIS HAS: JARDIANCE 10 mg,
4. NICE GUIDANCE: Empagliflozin for treating chronic kidney disease
5. SMC ADVICE: empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf
6. Raport evaluare IQWIG: A23-78 - Empagliflozin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
7. Decizie G-BA: Beschlussentwurf
8. EPAR JARDIANCE 22.06.2023: Jardiance, INN-Empagliflozin

Raport finalizat in data de: 27.01.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.