



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Empagliflozinum

INDICAȚIE: indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat

Data depunerii dosarului

20.12.2018

Numărul dosarului

10793

PUNCTAJ: 55/70 puncte





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, Germania
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrații	10 mg și 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jardiance 10 mg comprimate filmate	212,81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Jardiance 10 mg comprimate filmate	21.281 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jardiance 25 mg comprimate filmate	212,81 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică, Jardiance 25 mg comprimate filmate	21.281 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Jardiance 10 mg comprimate filmate și RCP-ului Jardiance 25 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic: - 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.

Alte informații din RCP Jardiance:

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală: Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥ 60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFGe sau ClCr < 60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile RFGe scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale RFGe aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m² sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 ml/min. Empagliflozin 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 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 vârstă de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârstă de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

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

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al DAPP a medicamentului cu DCI Empagliflozinum a solicitat evaluarea în vederea rambursării acestuia pentru 2 asocieri terapeutice cuprinse în indicația menționată la punctul 1.9. Acestea sunt : empagliflozin + metformin + sulfoniluree, respectiv empagliflozin + metformin + insulina.

3. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial rapoartele de evaluare a medicamentului empagliflozin cu DC Jardiance 10 mg comprimate filmate și Jardiance 25 mg comprimate filmate, indicat pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiu fizic.

Ultimul raport publicat pe site-ul instituției franceze, prezintă **avizul negativ** rambursării medicamentului **empagliflozin, administrat în asociere cu alte medicamente antidiabetice, ca terapie pentru pacienții cu DZ tip 2 care prezintă antecedente de boli cardiovasculare și sunt insuficient controlați cu medicamente anti-diabetice**. Avizul nefavorabil rambursării (**beneficiu terapeutic insuficient**) a fost acordat de către Comisia de Transparență la data de 27 februarie 2019. Dovezile analizate de către experții francezi au arătat că beneficiile terapiei cu empagliflozin nu depășesc riscurile. Argumentele care au stat la baza acordării avizului negativ pentru compensare au fost următoarele :

- rezultatele studiului de siguranță EMPA-REG OUTCOME, care au arătat că empagliflozin nu induce o creștere a evenimentelor cardiovasculare în comparație cu placebo, în condițiile în care studiul nu a fost proiectat să demonstreze existența unui beneficiu clinic în reducerea evenimentelor cardiovasculare cu empagliflozin în comparație cu alternativele terapeutice ;
- eficacitatea terapiei cu empagliflozin demonstrată față de sulfoniluree sau placebo privind reducerea HbA1c, efectul de control al hiperglicemiei cu empagliflozin fiind considerat modest,
- absența dovezilor care să evidențieze o eficacitate robustă a terapiei cu empagliflozin comparativ cu alte medicamente antidiabetice ;

- existența semnalelor pentru amputația membrelor inferioare și apariția cetoacidozei la pacienții expuși la gliflozine, în special la dapagliflozină și empagliflozină, reacții adverse menționate în registrele naționale suedeze și daneze ;
- cazuri documentate de gangrenă Fournier raportate în urma terapiei cu gliflozine (efect de clasă).

Raportul precedent publicat pe site-ul oficial francez cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului empagliflozin acordat de către Comisia de Transparență la data de 19 octombrie 2016. Conform raportului publicat, **beneficiul terapeutic** a fost considerat **important în cazul asocierilor terapeutice** indicate în diabetul zaharat de tip 2 insuficient controlat: **empagliflozin+ metformin + sulfamidă și empagliflozin+insulina+metformin**. Nivelul de rambursare propus a fost : 65%. Experții francezi au considerat drept comparator pentru empagliflozin următoarele medicamentele : canagliflozin și dapagliflozin.

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu în data de 25 martie 2015, raportul de evaluare a medicamentului empagliflozin, ca terapie de asociere pentru controlul diabetului zaharat tip 2. Rezultatul evaluării tehnice a fost recomandarea de rambursare a medicamentului empagliflozin în asociere cu metformin și sulfoniuree precum și în asociere cu insulina și cu un alt medicament antidiabetic, pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2.

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Autoritatea scoțiană a evaluat medicamentul empagliflozină ca tratament pentru DZ tip 2 (raport nr. 993/14), recomandând rambursarea acestuia în asociere cu metformin și cu un alt medicament antidiabetic ce aparține terapiei standard precum și a asocierii dintre empagliflozin, insulina și un alt medicament antidiabetic ce aparține terapiei standard.

3.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) din Germania au fost publicate rapoarte de evaluare a medicamentului empagliflozin. Conform raportului datat 13 noiembrie 2014 (A14-26), asocierea dintre empagliflozin și 2 medicamente anti-diabetice, exceptând insulina, nu s-a dovedit a prezenta un beneficiu terapeutic suplimentar față de metformin+insulină. În plus, absența beneficiului terapeutic adițional a fost constatată și în cazul asocierii dintre empagliflozin + insulina + alt antidiabetic cu administrare orală, comparativ cu asocierea dintre metformin și insulină. În acest raport se precizează că evaluarea Comitetului Federal Comun va decide existența beneficiului adițional al terapiei cu empagliflozin. Amintim că pentru fiecare dintre asocierile terapeutice ce implică medicamentul evaluat (empagliflozin), experții Comitetului Federal Comun au decis terapia comparator adecvată, aspect menționat în raportul IQWiG.

Raportul A16-12, datat 30 mai 2016, prezintă aceeași concluzie ca raportul publicat anterior (A14-26).

3.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun este publicat raportul de evaluare a medicamentului empagliflozin, datat 1 septembrie 2016. Acesta nu menționează nici o restricție față de RCP Jardiance în ceea ce privește rambursarea medicamentului empagliflozin.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Empagliflozinum este rambursat în 19 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Estonia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria. Nivelul de rambursare a medicamentului amintit în statele membre UE variază de la 100% la 65%.

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus drept comparatori pentru DCI Empagliflozinum, medicamentele cu DCI Dulaglutidum și DCI Exenatidum.

DCI Dulaglutidum

Primul comparator propus de către solicitant este inclus în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare fiind menționat în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%” la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” în P5: Programul național de diabet zaharat, Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat.

Conform OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat, DCI: Dulaglutidum, Introdus prin O. nr. 873/1.118/2018 de la data de 11 iulie 2018, are următoarea indicație rambursată și următoarele criterii de includere în tratament:

I. Indicație: Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de: În combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

a. Dulaglutid în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

2. Tripla terapie:

a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

b. Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%).

Amintim că medicamentele cu DCI Dulaglutidum au forma farmaceutică soluție injectabilă și se administrează subcutanat.



Denumirile comerciale aferente medicamentului comparator sunt:

- Trulicity 0,75 mg soluție injectabilă în pen preumplut
- Trulicity 1,5 mg soluție injectabilă în pen preumplut.

În acest context, reamintim că definiția comparatorului, conform prevederilor legale este: "**DCI care se află în Lista** cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, **care are aceeași indicație aprobată, se adresează aceluiași segment populațional și are aceleași proprietăți farmacodinamice cu DCI evaluate**. Nu pot fi considerați comparatori DCI care se află în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, pe baza contractelor cost-volum și cost-volum-rezultat.

Costurile terapiei sunt estimate în funcție de comparatorul relevant pentru practica medicală din România.... Costul terapiei se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului".

Prin urmare, conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Dulaglutidum nu reprezintă un comparator adecvat.

DCI Exenatidum

Cel de-al doilea comparator propus de către solicitant, DCI Exenatidum este inclus în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare fiind menționat în Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%" la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc" în P5: Programul național de diabet zaharat, Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat.

Conform OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat, DCI: Exenatidum prezintă următoarele criterii de includere în tratament:

„I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exenatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

a. - metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere (valoarea HbA1c > 7%)

b. - un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă:

a. - la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asocieră cu derivați de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. Exenatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/sau pioglitazonă la adulții peste 18 ani, la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente."

Amintim că medicamentele cu DCI Exenatidum au formele farmaceutice:

- pulb. + solv. pt. susp. inj. cu elib. prel.
- susp. inj. cu elib. prel. în stilou injector (pen)
- sol. inj. în stilou injector preumplut.

Denumirile comerciale aferente medicamentului comparator cu DCI Exenatidum sunt:

- Bydureon 2 mg
- Byetta 10μg/doza
- Byetta 5μg/doza.

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, DCI Exenatidum nu reprezintă un comparator adecvat.

Așadar, impactul bugetar determinat de terapia cu empagliflozinum nu poate fi estimat.

6. PUNCTAJ

A. Punctaj pentru empagliflozinum indicat ca terapie pentru pacienții diagnosticați cu DZ tip 2 insuficient controlat cu regim alimentar, exercițiu fizic și alte medicamente antidiabetice și care prezintă antecedente de boli cardiovasculare

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic insuficient	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	
2.3. IQWIG / G-BA- rapoarte publicate cu aviz pozitiv fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI Empagliflozinum în statele membre ale UE – 19 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impactul bugetar nu a putut fi estimat	0
TOTAL PUNCTAJ	55 de puncte



B. Punctaj pentru empagliflozinum indicat ca terapie pentru pacienții diagnosticați cu DZ tip 2 insuficient controlat cu regim alimentar, exercițiu fizic și alte medicamente antidiabetice și care nu prezintă antecedente de boli cardiovasculare

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	
2.3. IQWIG / G-BA- rapoarte publicate cu aviz pozitiv fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI Empagliflozinum în statele membre ale UE – 19 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impactul bugetar nu a putut fi estimat	0
TOTAL PUNCTAJ	70 de puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Empagliflozinum** administrat în asociere cu metformin și sulfoniluree, respectiv în asociere cu metformin și insulina, pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, cu regim alimentar, exercițiu fizic și alte medicamente antidiabetice și care prezintă antecedente de boli cardiovasculare **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 .

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Empagliflozinum** administrat în asociere cu metformin și sulfoniluree, respectiv în asociere cu metformin și insulina, pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, cu regim alimentar, exercițiu fizic și alte medicamente antidiabetice și care nu prezintă antecedente de boli cardiovasculare **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 .



8. RECOMANDĂRI

După încheierea contactelor cost-volum între destinatorul autorizației de punere pe piață sau reprezentantul legal al acestuia în România și reprezentanți ai Ministerului Sănătății și ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru medicamentul cu **DCI Empagliflozinum** „administrat în asociere cu metformin și sulfoniluree, respectiv în asociere cu metformin și insulina, pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, cu regim alimentar, exercițiu fizic și alte medicamente antidiabetice și care nu prezintă antecedente de boli cardiovasculare”, **recomandăm elaborarea protocolului terapeutic** de către Comisia de Diabet zaharat și boli de nutriție din cadrul Ministerului Sănătății.

Raport finalizat la data de: 25.11.2019

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu