



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI COMBINAȚII: EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM

INDICAȚIE: *tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic:*

- *la pacienții controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină*
- *în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienții controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente*
- *la pacienții cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate*

Data depunerii dosarului

18.06.2021

Numărul dosarului

11384

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI Combinații: EMPAGLIFLOZINUM+METFORMINUM
1.2. DC: Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate
Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: A10BD20
1.4 Data eliberării APP: 27 mai 2015
1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: Asocieri de două sau mai multe DCI-uri
1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	5 mg/1000 mg 12,5 mg/1000 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blistere perforate pentru eliberarea unei unitați dozate x 60 x 1 cpr.filmate

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

	Synjardy 5 mg/1000 mg	Synjardy 12,5 mg/1000 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	218,49	218,49
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	3,64	3,64

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Synjardy este indicat în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic:

- la pacienții controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienții controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
- la pacienții cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min)



Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

La pacienții controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de Synjardy trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similar dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când Synjardy este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia cu Synjardy trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

Doză omisă

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în același timp. În acest caz, doza omisă trebuie sărită.

Mod de administrare

Synjardy trebuie administrat **de două ori pe zi**, împreună cu alimente, pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu administrarea de metformină. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue dieta hipocalorică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară. RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni. Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Synjardy, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1: Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/min	Metformină	Empagliflozin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Doza zilnică maximă este de 25 mg.
45-59	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Empagliflozin nu trebuie inițiat. Doza trebuie ajustată până la sau menținută la o doză zilnică maximă de 10 mg.
30-44	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Empagliflozin nu este recomandat.
<30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

Insuficiență hepatică

Acest medicament nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență hepatică.

Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei. Deoarece metformina se excretă prin rinichi, iar pacienții vârstnici sunt mai predispuși la o scădere a funcției renale, Synjardy trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Monitorizarea funcției renale este necesară pentru prevenirea apariției acidozei lactice asociată cu administrarea de metformină, în special la pacienții vârstnici. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate cu empagliflozin la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Synjardy la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr.4, Anexa 1 din Ordinul nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr.861/2014, în cazul combinațiilor în doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care „costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) ale combinației sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat (pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în Listă, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie



compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

*) Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele/biosimilarele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice/biosimilare cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării”.

Menționăm ca pentru cele 2 monocomponente ale combinației cu doze fixe, Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate și Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate, există pe piața românească medicamentele inovative Jardiance 10 mg și Jardiance 25 mg comprimate filmate și medicamentul generic Metformin Aurobindo 1000 mg (cel mai mic preț cu amănuntul maximal din CANAMED), acestea fiind compensate în Listă. Una dintre monocomponente, respectiv Jardiance 10 mg și Jardiance 25 mg comprimate filmate, este rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă.

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Synjardy 5 mg/1000 mg comprimate filmate și Synjardy 12,5 mg/1000 mg comprimate filmate, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concentrații e/UT	Indicație(conform RCP)	HG 720/2008
Synjardy	Empagliflozin /Metformin	Boehringer Ingelheim Internation al GmbH	A10BD20	5mg/1000 mg și 12,5mg/10 00mg	Tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic: - la pacienții controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină; - în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienții controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente; - la pacienții cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.	Propunere de includere în Sublista C, Secțiunea C2, P5



Jardiance	Empagliflozin	Boehringer Ingelheim International GmbH	A10BK03	10 mg și 25 mg	Tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic: - ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței - în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat	Sublista C/C2, P5, poziția 40
Metformin Aurobindo	Metformin	Aurobindo Pharma România S.R.L.	A10BA02	1000 mg	Tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când numai regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei	Sublista C/C2, P5, poziția 12

Conform RCP:

Jardiance 10 mg comprimate filmate/Jardiance 25 mg comprimate filmate

Indicație: tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic:

- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței;
- în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare comprimat conține empagliflozin 10 mg, respectiv 25 mg.

Forma farmaceutică – comprimat filmat

Doze/ Calea de administrare

Diabet zaharat de tip 2

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 RFGe ≥ 60 ml/minut /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**.

Insuficiență cardiacă

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.

Metformin Aurobindo 1000 mg comprimate filmate



Indicație: tratamentul diabetului zaharat de tip 2, în special la pacienții supraponderali, atunci când numai regimul alimentar și exercițiile fizice nu realizează un control adecvat al glicemiei.

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 1000 mg, echivalent cu metformină 780 mg.

Forma farmaceutică – comprimat filmat

Doze/ Calea de administrare

Adulți:

Adulți cu funcție renală normală ($RFG \geq 90 \text{ mL/min}$)

Monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice orale:

Doza inițială uzuală este 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformină de 2 sau 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. **Doza maximă recomandată** este de **3 g** clorhidrat de metformină zilnic, administrată fracționat în 3 prize pe zi.

Dacă se intenționează trecerea de la tratamentul cu alt antidiabetic oral: se va întrerupe administrarea acestuia și se va institui tratamentul cu clorhidrat de metformină în doza indicată mai sus.

Asocierea cu insulină:

Pentru a obține un control mai bun al glicemiei se poate utiliza asocierea clorhidratului de metformină cu insulină. Clorhidratul de metformină se administrează în doza uzuală inițială de 500 mg sau 850 mg de 2 sau 3 ori pe zi, în timp ce doza de insulină va fi ajustată în funcție de valorile glicemiei.

Vârstnici:

Din cauza posibilității existenței unei funcții renale scăzute la pacienții vârstnici, doza de clorhidrat de metformină trebuie ajustată după evaluarea funcției renale. Este necesară evaluarea periodică a funcției renale.

Pacienți cu insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformină și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Populație pediatrică: monoterapia și asocierea cu insulină

- Comprimatele filmate Metformin Aurobindo pot fi utilizate la copii cu vârste peste 10 ani și la adolescenți.
- Doza inițială uzuală este de 500 mg sau 850 mg de clorhidrat de metformină administrată o dată pe zi, în timpul mesei sau după masă.

După 10 - 15 zile, doza trebuie ajustată în funcție de valorile glicemiei. Creșterea lentă a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală. Doza maximă recomandată de clorhidrat de metformină este de 2 g zilnic, administrată fracționat în 2-3 prize.



Analiza cost-minimizare a celor două terapii presupune compararea a două tratamente echivalente terapeutice. Ca urmare, ne vom raporta la aceeași formă farmaceutică pentru cele două monocomponente cu forma farmaceutică a combinației, respectiv comprimat filmat.

De asemenea, concentrația substanțelor active corespunzătoare numărului de comprimate cuprinse în ambalajul combinației trebuie să fie aceeași cu concentrația substanțelor active corespunzătoare numărului de comprimate cuprinse în ambalajele celor două monocomponente ale combinației fixe.

Dozele zilnice recomandate (DDD), conform WHO, pentru substanțele active corespunzătoare combinației fixe și monocomponentelor sunt următoarele:

DDD_{Empagliflozin} = 17,5 mg/zi

DDD_{Metformin} = 2000 mg/zi

DDD_{Synjardy} = DDD_{comb.} = 2 UD (= 2 cpr.film.)

Analiza costurilor terapiei (DDD anuale) pentru combinația Synjardy și pentru medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației

DC	DCI	Ambalaj	Concentrație/ ambalaj	DDD/zi	Nr.DDD/ ambalaj	PAM max. cu TVA/ambalaj (lei)	Prețul DDD (lei)	Costul terapiei/an (lei)
Synjardy 5mg/1000mg 12,5mg/1000 mg	Empagliflozin +Metformin	60 cpr.film.	60 UD	2 UD	30 UD	218,49	218,49/30 = 7,28	7,28 x 365 = 2.657,2
Jardiance 10 mg și 25 mg	Empagliflozin	30 cpr.film.	17,5 mg x 30= 525mg	17,5 mg	30	215,30	215,30/30 = 7,17	7,17 x 365 = 2617,05
Metformin Aurobindo 1000 mg	Metformin	30 cpr.film.	1000 mg x 30 = 30.000mg	2000mg	30.000/ 2000=15	5,13	5,13/15=0,34	0,34 x 365 = 124,1
Suma costului anual al monocomponentelor								2.741,15

În urma analizei costurilor terapiei se observă faptul că costul terapiei cu combinația fixă DC Synjardy generează un impact bugetar anual neutru de -3,07 % față de suma costurilor monocomponentelor luate separat.

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al terapiei cu DCI combinația Empagliflozinum + Metforminum **mai mic** față de suma costurilor individuale asociate componentelor combinației.



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea combinației în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P5: Programul național de diabet zaharat - Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat.*

Referințe bibliografice:

1. RCP Jardiance (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152140/anx_152140_ro.pdf)
2. RCP Metformin Aurobindo (https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_5425_28.02.13.pdf)
3. RCP Synjardy (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210604151956/anx_151956_ro.pdf)
4. WHOCC-ATC DDD Index(https://www.whooc.no/atc_ddd_index/)

Raport finalizat la data de: 11.10.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu