



**MINISTRY OF HEALTH  
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES  
AND MEDICAL DEVICES**

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: EMPAGLIFLOZINUM**

**INDICAȚIA: tratamentul adulților cu boală renală cronică**

**Data depunerii dosarului**

**01.08.2023**

**Numărul dosarului**

**24239**

**PUNCTAJ: 25**





## 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: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Comprimate filmate</b>
<b>Concentrația</b>	<b>10 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>Administrare orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu 90 compr. film.</b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

<b>Denumire Comercială</b>	<b>JARDIANCE 10 mg comprimate filmate</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>578,07 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>6,42 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### **Indicații terapeutice**

#### Boală renală cronică

Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică.

### **Doze și mod de administrare**

#### Doze

#### *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.

### **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 m<sup>2</sup>.

La pacienții cu o valoare a RFGe <60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> și este probabil absentă la pacienții cu o valoare a RFGe <30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. De aceea, dacă valoarea RFGe scade sub 45 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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.

### **Mod de administrare**

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, înghițite întregi cu apă.

### **PRECIZARE DETM**

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania **Boehringer Ingelheim RCV GMBH & CO KG Viena Sucursala București** a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 20 Decembrie 2023 raportul de evaluare nr. TA942, al medicamentului empagliflozin, pentru indicația precizată la punctul 1.9.

Conform acestuia:

1.1. *Empagliflozin este recomandat ca o opțiune pentru tratarea bolii cronice de rinichi (BRC) la adulți, numai dacă:*

- este adăugată suplimentar la îngrijirea standard de tratament optimizată, incluzând cea mai mare doză autorizată și care este tolerată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA), cu excepția cazului în care aceștia sunt contraindicați și

- persoanele au o rată estimată de filtrare glomerulară de:

- 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup> la mai puțin de 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sau

- 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> la 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> și fie:

- ◇ un raport albumină-creatinină în urină de 22,6 mg/mmol sau mai mult sau

- ◇ diabet de tip 2

1.2. Dacă persoanele cu această afecțiune și medicii lor consideră empagliflozinul ca fiind o opțiune dintr-o serie de tratamente adecvate (inclusiv dapagliflozin), după ce au discutat avantajele și dezavantajele tuturor opțiunilor, se recomandă utilizarea celui mai puțin costisitor, luând în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și aranjamentele comerciale.

1.3. Această recomandare nu are scopul de a afecta tratamentul cu empagliflozin care a fost început în cadrul NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele care beneficiază de tratament în afara acestei recomandări pot continua fără modificarea aranjamentelor de finanțare existente înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este adecvat să oprească.

### 2.2. IQWiG

Pe site-ul autorității germane IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) a fost publicat în data de 30 Octombrie 2023 raportul de evaluare a medicamentului EMPAGLIFLOZIN, în indicația de la punctul 1.9, având numărul A23-78.

Comparatorul identificat a fost reprezentat de terapia standard de tratament pentru pacienții cu insuficiență renală și în mod particular de medicamente din clasele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștilor receptorului angiotensinei II, dar și de inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (dapagliflozin). Compania a estimat un număr de 2,2-2,4 milioane de pacienți care ar putea fi incluși în indicația solicitată.

Concluzia experților germani din cadrul IQWIG, a fost că pentru terapia cu empagliflozin un beneficiu adițional nu este dovedit, însă decizia finală de rambursare va fi luată de către Comitetul Federal Comun (G-BA).

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

Solicitantul nu a depus la dosarul de evaluare o declarație pe proprie răspundere privind rambursarea medicamentului cu DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie.

### **4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

#### **BOALA RENALĂ CRONICĂ - Generalități**

Boala renală cronică (BRC) este o afecțiune cronică, definită prin prezența de anomalii structurale sau funcționale ale rinichilor, cu o durată de minimum 3 luni și cu implicații asupra stării de sănătate a individului. Cu toate acestea, chiar în absența simptomelor, s-a evidențiat faptul că BRC este un factor de risc important pentru boala cardiovasculară și deces și că, la un număr semnificativ de bolnavi, poate progresa către afectarea severă a funcției renale și chiar către insuficiență renală în stadiu terminal. În stadii avansate, BRC se asociază cu morbiditate și mortalitate ridicată, scăderea calității vieții, precum și creșterea costurilor de asistență medicală și socială.

Rata filtrării glomerulare (RFG) este în prezent cel mai acceptat test de evaluare a funcției renale. RFG, definită drept „volumul plasmatic epurat complet dintr-o anumită substanță în unitatea de timp”, poate fi măsurată prin evaluarea clearance-ului unor markeri exogeni sau endogeni. Utilizarea markerilor exogeni (substanțe radioizotopice sau non-radioizotopice) este limitată de costul ridicat al acestora și de complexitatea procedurilor, greu de aplicat în practica clinică zilnică. Creatinina serică este principalul marker endogen utilizat pentru evaluarea RFG. Măsurarea clearance-ului creatininei (calculat din analiza urinei de 24 de ore și creatinina plasmatică) poate supraestima RFG din cauza secreției tubulare a creatininei, dar și a colectării incorecte a probei de urină. Pentru a evita aceste inconveniente, a fost elaborată o serie de ecuații matematice care pot estima RFG cu o acuratețe bună, pe baza nivelului creatininei serice și a unor variabile de tipul sex, vârstă, rasă, masă corporală. În prezent, cele mai utilizate ecuații pentru calcularea eRFG (rata de filtrare glomerulară estimată) pe baza creatininei serice sunt reprezentate de formulele MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) și CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Inițiativa KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) a elaborat și publicat în 2012 ghidul privind evaluarea, monitorizarea și tratamentul BRC (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease), în care „Boala cronică de rinichi este definită drept prezența de anomalii de structură sau funcție a rinichiului, prezente minimum 3 luni, cu impact asupra stării de sănătate”. Conform noilor recomandări, BRC este clasificată în funcție de cauză, nivelul RFG (Tabelul 1A) și al albuminuriei (Tabelul 1B). Comparativ cu stadializarea precedentă, stadiul 3 de afectare moderată a RFG este împărțit la rândul său în două categorii (3a și 3b) și sunt introduse 3 categorii distincte de albuminurie.

**TABELUL 1A. Stadializarea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012**  
 - Categoriile de RFG în BRC -

Categorie RFG	(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Descriere
G1	≥ 90	RFG normală sau crescută
G2	60-89	Scădere ușoară*
G3a	45-59	Scădere ușoară până la moderată
G3b	30-44	Scădere moderată până la severă
G4	15-29	Scădere severă
G5	< 15	Insuficiență renală

RFG = rata de filtrare glomerulară

\* Raportată la nivelul corespunzător adultului tânăr

**TABELUL 1B. Stadializarea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012**  
 - Categoriile de albuminurie în BRC -

Categorie	REA (mg/24h)	RAC		Descriere
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normală sau ușor crescută
A2	30-300	3-30	30-300	Creștere moderată*
A3	> 300	> 30	> 300	Creștere severă**

REA = rata de excreție a albuminei. RAC = raport albumină/creatinină urinară

\*Raportată la nivelul corespunzător adultului tânăr

\*\*Inclusiv sindrom nefrotic (albuminurie > 2.200 mg/24h, RAC > 2.220 mg/g sau > 220 mg/mmol)



În cadrul noii definiții și clasificări, se face distincția netă între boala cronică renală și declinul natural, lent progresiv al ratei de filtrare glomerulară odată cu înaintarea în vârstă, constatat prin măsurători ale RFG în studii efectuate în SUA și Europa pe populații mari de bărbați și femei aparent sănătoși. Astfel, subiecții având un nivel al ratei de filtrare glomerulară încadrat la categoriile G1 sau G2, respectiv  $RFG \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , nu îndeplinesc criteriile de BRC în absența a cel puțin un semn de afectare a rinichiului, altul decât scăderea RFG (Tabelul 2).

**TABELUL 2. Criteriile pentru definirea bolii renale cronice conform ghidului KDIGO 2012**

Criterii	Comentarii
Durata > 3 luni	Documentată sau dedusă pe baza evoluției clinice
RFG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	
Afectare renală definită prin prezența de anomalii de structură sau funcție renală, altele decât scăderea RFG	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Albuminurie</li> <li>2. Anomalii de sediment urinar               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hematurie microscopică cu hematii dismorfice – în boli ale membranei bazale glomerulare</li> <li>b. Cilindri hematici – în glomerulonefrite proliferative</li> <li>c. Cilindri leucocitari – în pielonefrite și nefropatii interstițiale</li> <li>d. Cilindri grăsoși sau corpi ovali – în afecțiuni asociate cu proteinurie</li> <li>e. Cilindri granulari și celule epiteliale tubulare</li> </ol> </li> <li>3. Afecțiuni tubulare renale               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Acidoză tubulară renală</li> <li>b. Diabet insipid nefrogen</li> <li>c. Pierderi renale de potasiu</li> <li>d. Pierderi renale de magneziu</li> <li>e. Sindrom Fanconi</li> <li>f. Proteinurie non-albumină</li> <li>g. Cistinurie</li> </ol> </li> <li>4. Anomalii structurale renale evidențiate histologic               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Boli glomerulare - diabet, boli autoimune, infecții sistemice, medicamente, neoplazii</li> <li>b. Boli vasculare – ateroscleroză, hipertensiune, ischemie, vasculite, microangiopatie trombotică</li> <li>c. Boli tubulointerstițiale – infecții de tract urinar, litiază, obstrucție, toxicitate medicamentoasă</li> <li>d. Boli chistice și congenitale</li> </ol> </li> <li>5. Anomalii structurale renale evidențiate imagistic               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Boala renală polichistică</li> <li>b. Hidronefroză obstructivă</li> <li>c. Cicatrice în corticala renală după infarcte renale, pielonefrită sau reflux vezicoureteral</li> <li>d. Tumori renale sau nefromegalie în boli infiltrative</li> <li>e. Stenoză de arteră renală</li> <li>f. Rinichi cu dimensiuni reduse și aspect hiperecogen – în majoritatea bolilor cronice de parenchim aflate în stadiu avansat</li> </ol> </li> <li>6. Istoric de transplant renal</li> </ol>

Percepția asupra BRC a evoluat semnificativ, aceasta fiind considerată în prezent ca un factor de risc cu impact major asupra stării de sănătate. Similar cu stratificarea riscului cardiovascular, în ghidul privind evaluarea, monitorizarea și tratamentul BRC (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) publicat de KDIGO în 2012, se definește riscul asociat bolii cronice de rinichi în funcție de rata de filtrare glomerulară și de nivelul albuminuriei. Astfel, cu cât RFG scade și albuminuria crește, riscul asociat bolii cronice de rinichi se multiplică exponențial (Tabelul 3).

**TABELUL 3. Prognosticul bolii cronice de rinichi în funcție de rata de filtrare glomerulară și de nivelul albuminuriei KDIGO 2012**

Prognosticul BCR în funcție de RFG și albuminurie (KDIGO 2012)				Categorii de albuminurie persistentă		
				Descriere și interval		
				A1	A2	A3
				Normal până la ușor crescut	Moderat crescut	Foarte crescut
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorii RFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Descriere și interval	G1	Normal sau crescut	≥90			
	G2	Ușor scăzut	60-89			
	G3a	Ușor până la moderat scăzut	45-59			
	G3b	Moderat până la foarte scăzut	30-44			
	G4	Foarte scăzut	15-29			
	G5	Insuficiență renală	<15			

*Evaluarea BCR: verde – risc scăzut (dacă nu sunt prezenți alți factori de afectare renală, BCR nu este prezentă); galben – risc moderat/crescut; portocaliu – risc înalt; roșu – risc foarte înalt.*

Dintre clasele de antihipertensive, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) au dobândit o poziție privilegiată în managementul BCR. Conform ghidului KDIGO, administrarea IECA sau BRA este recomandată la pacienții diabetici cu REA ≥ 30 mg/24h, la pacienții non-diabetici cu REA ≥ 300 mg/24h, precum și la copiii cu BCR și valori crescute ale TA indiferent de prezența albuminuriei.

Având în vedere:

- ❖ definiția comparatorului conform O.M.S. 861/2014, Anexa 1, Art.1, lit.c):





**"comparator** - un medicament aferent unei 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, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;"

❖ situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentului cu aceeași indicație terapeutică, identificat ca și comparator de către IQWIG, respectiv dapagliflozin:

- DCI DAPAGLIFLOZINUM nu este inclus în HG 720/2008 republicată, G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă, nefiind compensat,

putem afirma că medicamentul cu DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă în indicația: **"tratamentul adulților cu boală renală cronică".**

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

Conform datelor din EPAR, pentru pacienții adulți cu boală renală cronică nu reiese o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

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

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

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



## **STUDIUL EMPA-KIDNEY**

A fost un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu empagliflozin 10 mg o dată pe zi, efectuat la 6 609 pacienți cu boală renală cronică (RFGe  $\geq 20$  și  $< 45$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>; sau RFGe  $\geq 45$  și  $< 90$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>, cu valoarea raportului albumină urinară-creatinină (RAUC)  $\geq 200$  mg/g) pentru evaluarea rezultatelor cardio-renale, ca adjuvant la tratamentul aferent asistenței medicale standard.

Obiectivul principal l-a constituit timpul 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  $1,73$  m<sup>2</sup>, boală renală în stadiu terminal sau deces de cauză renală) sau până la decesul de cauză cardiovasculară. Prima apariție a spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară, spitalizările de orice cauză (prima și recurente) și mortalitatea de orice cauză au fost incluse în testarea cu valoare confirmatorie. Tratamentul inițial a inclus utilizarea adecvată a unui inhibitor al sistemului renină-angiotensina (85,2% inhibitor ECA sau blocant al receptorilor de angiotensină).

În total, 3 304 pacienți au fost randomizați la empagliflozin 10 mg (placebo: 3 305) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 24,3 luni. Populația de studiu a constat din 66,8% bărbați și 33,2% femei, cu vârsta medie 63,3 ani (interval: 18-94 ani), 23,0% aveau vârsta de 75 ani sau peste. 58,4% din populația de studiu erau de rasă caucaziană, 36,2% asiatică și 4,0% negroidă/afro-americană.

La momentul inițial, valoarea RFGe medie era 37,3 ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>, 21,2% dintre pacienți aveau o valoare a RFGe  $\geq 45$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>, 44,3% de 30 până la  $< 45$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup> și 34,5% de  $< 30$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>, inclusiv 254 pacienți cu o valoare a RFGe  $< 20$  ml/minut și  $1,73$  m<sup>2</sup>. Valoarea RAUC mediană a fost 329 mg/g, 20,1% dintre pacienți aveau o valoare RAUC  $< 30$  mg/g, 28,2% aveau o valoare RAUC cuprinsă între 30 și  $\leq 300$  mg/g și 51,7% aveau o valoare RAUC  $> 300$  mg/g; 41,1% dintre renală diabetică (31%), boală glomerulară (25%), boală hipertensivă/renovasculară (22%) și altele/cu etiologie necunoscută (22%).

Empagliflozinul a fost superior în ceea ce privește reducerea riscului obiectivului principal compozit reprezentat de evoluția bolii renale sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu placebo. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul spitalizării din orice cauză.

**Efectul tratamentului în ceea ce privește obiectivul primar compozit și obiectivele secundare cheie incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie și componentele sale**

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

\*\* Au existat prea puține evenimente de deces de cauză renală pentru a putea calcula o rată de risc fiabilă.

# Predefinit ca unul dintre cele două criterii de oprire în analiza intermediară preplanificată.

Rezultatele obiectivului primar compozit au fost în general consecvente în fiecare dintre subgrupele prespecificate, incluzând categoriile de RFGe, cauza subiacentă a bolii renale, statusul diabetului zaharat sau utilizarea de fond a inhibitorilor SRA. Beneficiile tratamentului au fost în mod clar evidente la pacienții cu niveluri mai crescute ale albuminuriei.

Pe durata tratamentului, scăderea RFGe în timp a fost mai lentă în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul cu placebo. Empagliflozinul a încetinit rata anuală a scăderii valorii RFGe, comparativ cu placebo, cu 1,37 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>/an (ÎI 95% 1,16; 1,59), pe baza unei analize prespecificate a tuturor determinărilor RFGe efectuate de la vizita din luna 2 până la vizita de monitorizare finală.

Pacienții tratați cu empagliflozin au prezentat o scădere inițială a valorii RFGe care a revenit către valoarea inițială după oprirea tratamentului, după cum s-a demonstrat în mai multe studii efectuate cu empagliflozin, ceea ce susține afirmația că modificările hemodinamice joacă un rol în efectele pe termen scurt ale empagliflozinului asupra RFGe.

Prin urmare, putem afirma că medicamentul cu DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.

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

Solicitantul nu a depus la dosarul de evaluare informații provenite din statistici locale sau din țări europene, care să ateste că boala cronică de rinichi este o afecțiune rară, iar pe site-ul OrphaNet boala cronică de rinichi nu este clasificată ca fiind o afecțiune rară.

Conform datelor din studiul epidemiologic PREDATORR, desfășurat în România, în perioada Decembrie 2012 – Februarie 2014 pentru boala cronică de rinichi s-a determinat o prevalență generală ajustată de 6,74%, din care 3,31% din pacienți au avut doar funcția rinichilor redusă (RFGe <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), 2,98% au avut doar albuminurie și 0,45% din pacienți au prezentat ambele caracteristici. Un procent de 1,85% din pacienți au fost încadrați ca având un risc înalt și foarte înalt (conform clasificării KDIGO 2012), 0,48% au fost incluși în categoria A3 de albuminurie, iar 0,52% din participanți au corespuns categoriilor G4-G5 având RFGe < 29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	<b>15</b>
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) <b>nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator</b> sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	<b>0</b>
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	<b>0</b>
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) <b>determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni</b>	<b>10</b>
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>

Totodată, luând în considerare:

- prevederile legislative din Anexa nr. 2, Secțiunea I, lit. A, pct. 21: "Punctajul stabilit pentru fiecare criteriu prevăzut în anexa nr. 1 la ordin va fi acordat numai dacă documentația depusă este completă"
- nedepunerea de către solicitant a dovezii de compensare în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă;

DETM consideră că pentru criteriul "3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie" aferent Tabelului nr. 7, punctajul obținut este zero.



## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate, pentru indicația "tratamentul adulților cu boală renală cronică", **nu întrunește punctajul de includere** 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.*

### Referințe bibliografice :

1. RCP JARDIANCE ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161231/anx\\_161231\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161231/anx_161231_ro.pdf))
2. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/>)
3. Raport IQWIG ([https://www.iqwig.de/download/a23-78\\_empagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-78_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf))
4. EPAR JARDIANCE ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf))
5. Ghidul KDIGO 2012 ([https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf))
6. ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>)
7. Boala renală cronică ([https://rmj.com.ro/articles/2013.1/RMR\\_Nr-1\\_2013\\_Art-3.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2013.1/RMR_Nr-1_2013_Art-3.pdf))
8. Studiul PREDATORR (<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-015-1109-7>)
9. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
10. H.G. Nr. 720/2008 republicată
11. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 19.01.2024

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