



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

**DCI: EMPAGLIFLOZINUM**

**INDICAȚIE: *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**

**15.01.2021**

**Număr dosar**

**1018**

**Recomandare: actualizare protocol terapeutic**





## 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: cunoscută

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

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

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 1 iulie 2020:

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	21,28 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	21,28 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Suliqua:

Indicație	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 <sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> 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.



### **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  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $\geq 60$  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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> 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 vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

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

### 1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Empagliflozinum este menționat 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, P5: Programul național de diabet zaharat, tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 40.

Condițiile de rambursare respectiv protocolul terapeutic corespunzătoare Empagliflozinum în 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, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

#### **I. Indicație:**

Empagliflozinum 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 hipoglicemiante: metformin, insulina pentru tratamentul diabetului zaharat.

#### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

##### 1. Dublă terapie:



*Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*

*Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*

2. Tripla terapie:

*Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*

### **III. Doze și mod de administrare**

*Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în terapie asociată cu metformin. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.*

### **IV. Monitorizarea tratamentului**

*- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.*

*- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică*

*- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.*

### **V. Contraindicații**

*Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.*

### **VI. Precauții**

*Generale*

*DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.*

*Cetoacidoză diabetică. Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin.*

*Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.*



*Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.*

*La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuce la cetoacidoză. Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.*

*Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.*

*Siguranța și eficacitatea empagliflozin la pacienții cu diabet de tip 1 nu a fost stabilită și empagliflozin nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet de tip 1. Date limitate provenite din studiile clinice sugerează faptul că CAD apare în mod frecvent atunci când pacienții cu diabet tip 1 sunt tratați cu inhibitori de SGLT2.*

### **Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți**

#### **1. Insuficiență renală**

*Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $\geq 60$  ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr  $< 60$  ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile eRFG scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 eRFG aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 aceștia.*

#### **2. 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 acest grup de pacienți.*

### **3. 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. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.*

### **4. Copii și adolescenți**

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

### **VII. Întreruperea tratamentului:**

*Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.*

### **VIII. Prescriptori:**

*Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.*

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT**

### **2.1 Creare adresabilitate pacienți**

Se adaugă trei noi segmente populaționale din cadrul aceleiași afecțiuni (diabetul zaharat de tip 2):

- pacienții la care este necesară asocierea în tripla terapie empagliflozin + metformin + sulfoniluree;
- pacienții la care este necesară asocierea cu antagoniști ai receptorului GLP-1;
- pacienții la care este necesară asocierea cu inhibitori ai DPP-4;

Tratamentul cu empagliflozin în asociere cu metformină, o sulfoniluree, inhibitori ai DPP-4 și insulină a determinat îmbunătățiri relevante din punct de vedere clinic ale HbA1c, glucozei plasmatică în condiții de repaus alimentar (FPG), greutatea corporală și tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Administrarea de empagliflozin 25 mg a determinat un procent mai mare de pacienți la care s-a atins obiectivul terapeutic privind valorile HbA1c sub 7% și un număr mai mic de pacienți care au necesitat tratament glicemic de urgență comparativ cu administrarea de empagliflozin 10 mg și placebo. O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare a HbA1c.





În plus, empagliflozinul administrat ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire a determinat scăderea mortalității de etiologie cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cu boli cardiovasculare diagnosticate.

În cadrul unui studiului de fază III randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, au fost investigate eficacitatea și tolerabilitatea empagliflozinei în asociere cu metformină și sulfoniluree la pacienții cu diabet de tip 2. Empagliflozin 10 și 25 mg administrat timp de 24 de săptămâni în asociere cu metformină și sulfoniluree au îmbunătățit controlul glicemic, greutatea și tensiunea arterială sistolică și au fost bine tolerate.(2).

În cadrul unui studiu efectuat pentru a evidenția dacă administrarea suplimentară a unui inhibitor de dipeptidil peptidază-4 (DPP-4) ar putea oferi o îmbunătățire suplimentară a controlului glicemic la pacienții japonezi cu diabet de tip 2 care prezintă un control glicemic relativ bun sub tratament cu un inhibitor SGLT2, au fost utilizați cinci inhibitori SGLT2 (luseogliflozin, dapagliflozin, tofogliflozin, empagliflozin și canagliflozin) și cinci inhibitori DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, anagliptin și linagliptin). Rezultatele studiului au relevat faptul că monoterapia cu inhibitor SGLT2 a produs scăderi semnificative ale greutății corporale și IMC. De asemenea, au mai fost evidențiate scăderea hemoglobinei A1c (HbA1c), dar nu într-o măsură semnificativă, a aspartat aminotransferazei serice (AST), a alaninei aminotransferazei (ALT), a  $\gamma$ -glutamyltransferaza ( $\gamma$ -GTP) și acidului uric. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu asocierea inhibitor DPP-4 și un inhibitor SGLT2, s-a observat o scădere semnificativă a HbA1c, acesta indicând efectul favorabil al terapiei asociate. Greutatea corporală și IMC au scăzut. În ceea ce privește profilul lipidic seric, la grupul de tratament asociat s-a observat creșterea serului HDL-colesterol (HDL-C), AST, ALT,  $\gamma$ -GTP și acidul uric au scăzut(3).

În tratamentul pacientului cu diabet zaharat tip 2 este esențială alegerea terapiei care poate prezerva funcția beta-celulară și poate evita hipoglicemiile. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului nu afectează rezerva celulelor beta-pancreatice, nu induce hipoglicemii. A fost observată o îmbunătățire a modelului HOMA- $\beta$ . Metforminul scade producția hepatică de glucoză, scăzând absorbția intestinală a glucozei, îmbunătățind sensibilitatea la insulină. În anul 2020 în algoritmul ADA, se menționează asocierea SGLT2 cu GLP1 sau DPP 4 sau tiazolidindione.

Alegerea sulfonilureicelor înaintea inhibitorilor DPP4 sau a agoniștilor receptorilor GLP 1 nu este încurajată din cauza hipoglicemiilor cu impact major la pacienții care asociază patologie cardiovasculară.

## **2.2. Nivel de compensare similar**

În prezent, combinația DCI Empagliflozinum este menționată 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* este



inclus în sublista C, 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, P5: Programul național de diabet zaharat, tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, pozitia 40.

### 2.3. Dovada compensării 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%.

### 3. Concluzie:

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, combinația DCI *Empagliflozinum* întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **adăugare** 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*.

### 4. Recomandari

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al combinației DCI Empagliflozinum.

### Referințe

1. Agency EM. "Summary of product characteristics Jardiance" Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152140/anx\\_152140\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210617152140/anx_152140_ro.pdf) accesat iunie 2021;
2. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG METSU Trial Investigators. "Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial" Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):3396-404. doi: 10.2337/dc12-2673. Epub 2013 Aug 20.
3. Kusunoki M, Sato D, Sakazaki T, Miyata T, Tsutsumi K, Oshida Y. "Effects of Additional Administration of a Selective Inhibitor of Sodium Glucose co-transporter-2 Inhibitor on the Glycemic Control in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus Patients Receiving Treatment with a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor". Drug Res (Stuttg). 2020 Apr;70(4):131-136. doi: 10.1055/a-1070-8783. Epub 2020 Mar 12.

Raport finalizat la data de: 23.06.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu