



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: pentru 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

Data depunerii dosarului

25.10.2022

Număr dosar

15402

Actualizare protocol terapeutic



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Empagliflozinum
1.2. DC: Jardiance 10 mg și 25 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: A10BK03
1.4. Data eliberării APP: 22 mai 2014
1.5. Deținătorul APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrația	10 mg și 25 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 90 x 1 compr. film

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022, actualizat :

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	645,38 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	7,17 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Jardiance:

Indicația terapeutică care face obiectul acestei evaluări: Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic - ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței.

Doze și mod de administrare

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.

Mod de administrare

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg o dată pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m². Întrucât eficacitatea antihyperglicemiantă a empagliflozinului este



redușă la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperghlicemice.

1.10. Compensarea 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*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NINTEDANIBUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% :

➤ 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, G31h Afecțiuni pulmonare cronice, la poziția 3, adnotat cu simbolul **. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ** se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicație:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente 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 sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*

2. Triplă terapie:

- Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- Empagliflozinum cu Metformin și inhibitori ai DPP4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- Empagliflozinum cu Metformin și agoniști ai receptorului de GLP1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- 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 monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/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. 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.

La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

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: parametrii 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. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2 (SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficiență renală*)

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m² sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m² sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥ 60 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. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.



3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții 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.

4. 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.

5. Copii și adolescenți

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

*) Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

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 se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr. 1 :

- art. 1, litera n) "**adăugarea - includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;**



➤ Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

NOTĂ:
(...)
2. În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1”

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienții diabetici aflați în tratament cu Empagliflozinum în monoterapie

Scopul tratamentului în cazul diabetului zaharat tip 2 este reducerea morbidității și a mortalității, în principal printr-un control glicemic adecvat. În acord cu recomandările agenției franceze din 2013, obiectivul glicemic al pacienților cu diabet zaharat tip 2 trebuie definit pentru fiecare pacient în funcție de comorbiditățile existente și de speranța de viață: ținta HbA1c variază între 6,5% și 8%.

Pentru majoritatea pacienților este recomandată o țintă HbA1c mai mică sau egală cu 7%.

Tratamentul cu medicamente trebuie inițiat sau reevaluat dacă HbA1c este mai mare de 7%.

Pacienții care suferă de diabet zaharat, mai ales în condițiile unui control metabolic deficitar, sunt expuși unor complicații cronice invalidante, precum afecțiuni cardiovasculare aterosclerotice și/sau insuficiență cardiacă, boală cronică de rinichi, boli neurologice și oftalmologice.

Insuficiența cardiacă și boala cronică de rinichi sunt cele mai frecvente și timpurii manifestări ale bolii cardiovasculare la pacienții diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, fiind grevate de o mortalitate ridicată, evoluție defavorabilă, calitate a vieții redusă și costuri considerabile pentru sistemul de sănătate în lipsa unui tratament optim pentru profilul pacientului.

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu empagliflozin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo și prin substanță activă, cu durată de 24 de săptămâni, la care au participat pacienți neexpuși anterior la tratament. Tratamentul cu empagliflozin a determinat o scădere semnificativă din punct de vedere

statistic ($p < 0,0001$) a HbA1c comparativ cu placebo (Tabelul 1) și o scădere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii FPG.

În cadrul unei analize prespecificate la pacienți ($N=201$) cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 8,5\%$, tratamentul a dus la o scădere a valorilor HbA1c față de valoarea inițială de $-1,44\%$ pentru empagliflozin 10 mg, $-1,43\%$ pentru empagliflozin 25 mg, $-1,04\%$ pentru sitagliptin și la o creștere de $0,01\%$ pentru placebo.

În faza de extensie dublu-oarbă, controlată prin placebo, a acestui studiu, scăderile valorii HbA1c, greutatea corporală și tensiunii arteriale s-au menținut până în săptămâna 76.

Tabelul 1 Rezultate privind eficacitatea din cadrul unui studiu de 24 de săptămâni controlat prin placebo cu empagliflozin în monoterapie

	Placebo	Jardiance		Sitagliptin
		10 mg	25 mg	100
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valoare inițială (medie)	7,91	7,87	7,86	7,85
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA1c <7% cu valoare inițială a HbA1c $\geq 7\%$²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Greutate corporală (kg)				
Valoare inițială (medie)	78,23	78,35	77,80	79,31
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
N	228	224	224	223
TA sistolică (mmHg)⁴				
Valoare inițială (medie)	130,4	133,0	129,9	132,5
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Diferență față de placebo ¹ (ÎI 97,5%)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, 3,1) ³

^a Setul complet de analiză (SCA) utilizând extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (LOCF) înainte de terapia glicemică de urgență

¹ Medie ajustată pentru valoarea inițială

² Nu a fost evaluată pentru semnificația statistică ca urmare a procedurii de testare pentru confirmare secvențială

³ ÎI 95%

⁴ LOCF, valori după cenzurarea tratamentului antihipertensiv de urgență

*valoare $p < 0,0001$



2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie:

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Empaglifozinum și DC Jardiance este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în **14 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Germania, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Portugalia, Slovenia, Spania).

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate și JARDIANCE 25 mg comprimate filmate** pentru indicația de la punctul 1.9, îndeplinește **criteriile de adăugare corespunzătoare Tabelului nr. 1 la ordin**, 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 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.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI EMPAGLIFLOZINUM și DC JARDIANCE 10 mg comprimate filmate și JARDIANCE 25 mg comprimate filmate** pentru indicația „**pentru 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**”.

Referințe bibliografice:

1. RCP JARDIANCE (Jardiance, INN-empagliflozin (europa.eu))
2. ORDIN M.S. Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac”, Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

3. ORDIN M.S. Nr. 443/2022 "pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative."
4. ORDIN M.S./C.N.A.S. 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora
5. H.G. Nr. 720/2008 republicată, 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

Raport finalizat la data de: 25.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu