



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIE: *Diabet zaharat de tip 2*

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

Se solicită evaluarea a 3 asocieri terapeutice în cadrul indicației:

- Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară,
- Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară,
- Empagliflozinum în asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

Data depunerii dosarului

06.05.2022

Număr dosar

6674

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	
Concentrație	10 mg	25 mg
Calea de administrare	Orală	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 90 x 1 compr. film. (3 ani)	Cutie cu blist. perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 90 x 1 compr. film. (3 ani)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 07.10.2022:

Medicament	Jardiance 10 mg	Jardiance 25 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	645,38 lei	645,38 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	7,17 lei	7,17 lei

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

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Diabet zaharat de tip 2 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/minut /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 se menționează.



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 (vezi Tabelul 1). Întrucât eficacitatea antihiperghlicemiantă a empagliflozinului este redusă 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. Pentru recomandări privind ajustarea dozei în funcție de RFGe sau ClCr, consultați Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei^a

Indicație	RFGe [ml/minut și 1,73 m ²] sau ClCr [ml/minut]	Doza zilnică totală
Diabet zaharat de tip 2	≥60	Se inițiază administrarea cu empagliflozin 10 mg. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la empagliflozin 25 mg.
	45 până la	Se inițiază administrarea cu empagliflozin 10 mg. b Se continuă cu empagliflozin 10 mg la pacienții care iau deja Jardiance.
	30 până la <45 ^b	Se inițiază administrarea cu empagliflozin 10 mg. Se continuă cu empagliflozin 10 mg la pacienții care iau deja Jardiance.
	<30	Empagliflozin nu este recomandat
Insuficiență cardiacă (cu sau fără diabet zaharat de tip 2)	≥20	Doza zilnică recomandată este de 10 mg empagliflozin.
	<20	Empagliflozin nu este recomandat.

a Vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2 din RCP

b pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu sau fără 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 și 1,73 m² sau a ClCr de 20 ml/minut.

Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă. Datele care să susțină utilizarea la acești pacienți sunt insuficiente.

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.

Vârșnici: 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: 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.

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 regimul alimentar și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

- a. *Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*
- b. *Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*
- c. *Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*
- d. *Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.*

2. Tripla terapie:

- a. *Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară*
- b. *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: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri 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 \geq 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr \geq 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 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.

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.

PRECIZARI DETM

Reprezentantul legal al deținătorului de autorizației de punere pe piață, respectiv, Boehringer Ingelheim RCV GmbH & CO KG Viena, Sucursala București, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adaugarea medicamentului Jardiance 10 mg comprimate filmate și Jardiance 25 mg comprimate filmate, în Listă, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 "Criterii de adăugare a unei DCI compensate", din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, pentru pentru 3 asocieri terapeutice cuprinse în indicațiile produsului după cum urmează:

- Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară,
- Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară,
- Empagliflozinum în asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

Crearea adresabilității pentru pacienții diabetici aflați în tratament cu Empagliflozinum, în ceea ce privește următoarele trei asocieri:

Dubla terapie

- Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară



Tripla terapie

➤ Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapie anterioară

➤ Empagliflozinum în asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapie anterioară

Tratamentul diabetului zaharat tip 2 este extrem de complex, iar foarte puțini pacienți ating obiectivele terapeutice în monoterapie, de cele mai multe ori fiind necesară terapie antidiabetică combinată.

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%.

1. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapie anterioară Studiu independent

În cadrul unui studiu care și-a propus să investigheze eficacitatea și siguranța terapiei duale care cuprinde sulfonilureea (SU) plus medicamente antidiabetice pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, ce a utilizat ca metoda căutarea în bazele de date PubMed, biblioteca Cochrane și Embase a studiilor clinice randomizate (≥24 săptămâni) publicate până la 28 decembrie 2017 au fost efectuate meta-analize în perechi și în rețea pentru a calcula cotele de șanse (OR) și diferențele medii (MD) cu intervale de încredere (IC) de 95% ale rezultatelor.

Analizele finale au inclus 24 de studii cu un total de 10.032 de pacienți. Comparativ cu placebo, toate schemele de tratament au fost asociate cu un risc semnificativ mai mare de hipoglicemie, cu excepția combinațiilor de SU plus inhibitor de co-transportator de sodiu-glucoză-2 (SGLT-2i) [OR, 1,35 (IC 95%: 0,81 până la 2,25)] sau inhibitor de alfa-glucozidază (AGI) [OR, 1,16 (IC 95%: 0,55 până la 2,44)]. În special, combinația de SU plus agonist al receptorului peptidei-1 glucagon-like (GLP-1RA) a fost asociată cu cea mai semnificativă creștere a riscului de hipoglicemie. În plus, toate regimurile combinate bazate pe SU au redus hemoglobina glicată (HbA1c) și nivelurile de glucoză plasmatică a jeun (FPG). Cu toate acestea, numai combinațiile care conțin SGLT-2i [MD, -1,00 kg (95% CI: -1,73 la -0,27)] și GLP-1RA [MD, -0,56 kg (95% CI: -1,10 la -0,02)] au condus la pierdere în greutate.

În concluzia studiului se subliniază importanța luării în considerare a riscului de hipoglicemie atunci când se selectează medicamente antidiabetice care să fie administrate concomitent cu SU. Deși toate clasele de medicamente antidiabetice au îmbunătățit controlul glicemiei atunci când sunt administrate în combinație cu SU, SGLT-2i ar putea fi cea mai bună opțiune în ceea ce privește factori precum hipoglicemia și greutatea corporală.(2)

Obiectivele terapeutice pentru diabetul zaharat (DZ) tip 2 sunt prevenirea sau întârzierea complicațiilor și menținerea calității vieții. Pentru acest deziderat este necesar controlul glicemiei, managementul factorilor de risc cardiovascular, urmărirea periodică, evitarea inerției terapeutice și o abordare centrată pe pacient pentru personalizarea terapiei și pentru a crește implicarea acestuia în activități de îngrijire proprie, conform „Ghid de management al diabetului zaharat” publicat în 2021 în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 997 bis/19.X.2021.

2. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 și Metformin la pacienții necontrolați sub terapie anterioară

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat cu metformină și linagliptin La pacienții controlați inadecvat cu merformină și linagliptin 5 mg, tratamentul cu ambele doze de empagliflozin 10 mg sau 25 mg a determinat reduceri semnificative statistice ($p < 0,0001$) ale HbA1c și greutateii corporale comparativ cu placebo (Tabelul 2). În plus, acesta a determinat reduceri semnificative din punct de vedere clinic ale FPG, tensiunii arteriale sistolice și diastolice comparativ cu placebo.

Tabelul 2: Rezultatele de eficacitate ale unui studiu cu durata de 24 săptămâni controlat cu placebo la pacienți controlați inadecvat cu metformină și linagliptin 5 mg

Suplimentar la tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozin⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valoarea inițială (medie)	7,96	7,97	7,97
Modificare față de valoarea inițială ¹	0,14	-0,65	-0,56
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Pacienți (%) care au atins HbA1c <7% cu o valoare inițială a HbA1c ≥7%²			
N	106	109	110
Greutate corporală (kg)³			
Valoarea inițială (medie)	82,3	88,4	84,4
Modificare față de valoarea inițială ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
TA sistolică (mmHg)⁴			
Valoarea inițială (medie)	130,1	130,4	131,0
Modificare față de valoarea inițială ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Diferența față de placebo (ÎI 95%)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

1. Medie ajustată cu valoarea inițială

2. Nu s-a evaluat semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile de evaluare secundare



3. Modelul mixt cu măsurători repetate (MMRM) pe SCA a inclus valoarea inițială a HbA1c, valoarea inițială a RFG_e (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul în funcție de interacțiunea cu vizita. Pentru greutate a fost inclusă greutatea inițială.

4. MMRM a inclus valoarea inițială a TA sistolice și valoarea inițială a HbA1c drept covariabile liniare și valoarea inițială a RFG_e, regiunea geografică, tratamentul, vizita și interacțiunea vizită-tratament ca efecte fixe.

5. Pacienților randomizați la grupul cu placebo li s-a administrat placebo și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

6. Pacienților randomizați la grupurile cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat empagliflozin 10 mg sau 25 mg și linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

*Valoare $p < 0,0001$

La un subgrup prespecificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA1c a fost de -1,3% în cazul empagliflozin 10 mg sau 25 mg la 24 săptămâni ($p < 0,0001$), comparativ cu placebo. (1)

3. Empagliflozinum in asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 si Metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

Studiul SUSTAIN 9

Studiul SUSTAIN 9, dublu-orb, cu grupuri paralele, a fost realizat în 61 de centre din șase țări (Austria, Canada, Japonia, Norvegia, Rusia și SUA)

Rezultatele studiului SUSTAIN 9 arată că adăugarea semaglutidei subcutanate, un analog GLP-1 o dată pe săptămână, la terapia cu inhibitori SGLT-2 existentă îmbunătățește semnificativ controlul glicemic și reduce greutatea corporală.

În plus față de medicamente randomizate și inhibitor al SGLT-2, 216 (71,5%) pacienți au luat metformin Include 68 de pacienți pe canagliflozin, 106 pe dapagliflozin, 102 pe empagliflozin Modificarea mediei HbA1c de la valoarea inițială la săptămâna 30 a fost -1.5% (SE 0.06; -16.9 mmol/mol [0.69]) pentru semaglutidă și -0,1% (SE 0,07; -1.4 mmol/mol [0.73]) pentru placebo, rezultând o diferență între tratamente esmată de -1,42% (95% CI -1,61 până la -1,24; -15,55 mmol/mol [-17,54 până la -13,56], $p < 0,0001$);). Semaglutida a fost, de asemenea, superioară placebo în ceea ce privește obiectivul secundar de modificare a greutății corporale de la valoarea inițială la săptămâna 30 (-4,7 kg [SE 0,32] pentru semaglutidă vs -0,9 kg [SE 0,31] pentru placebo).

Pe scurt, SUSTAIN 9 a demonstrat că semaglutida subcutanată 1,0 mg o dată pe săptămână, adăugată la tratamentul antidiabetic oral cu inhibitori SGLT-2, a dus la îmbunătățiri semnificative și importante clinic în controlul glicemic și reducerea greutății corporale pe durata de 30 de săptămâni la pacienții cu diabet zaharat necontrolat de tip 2.

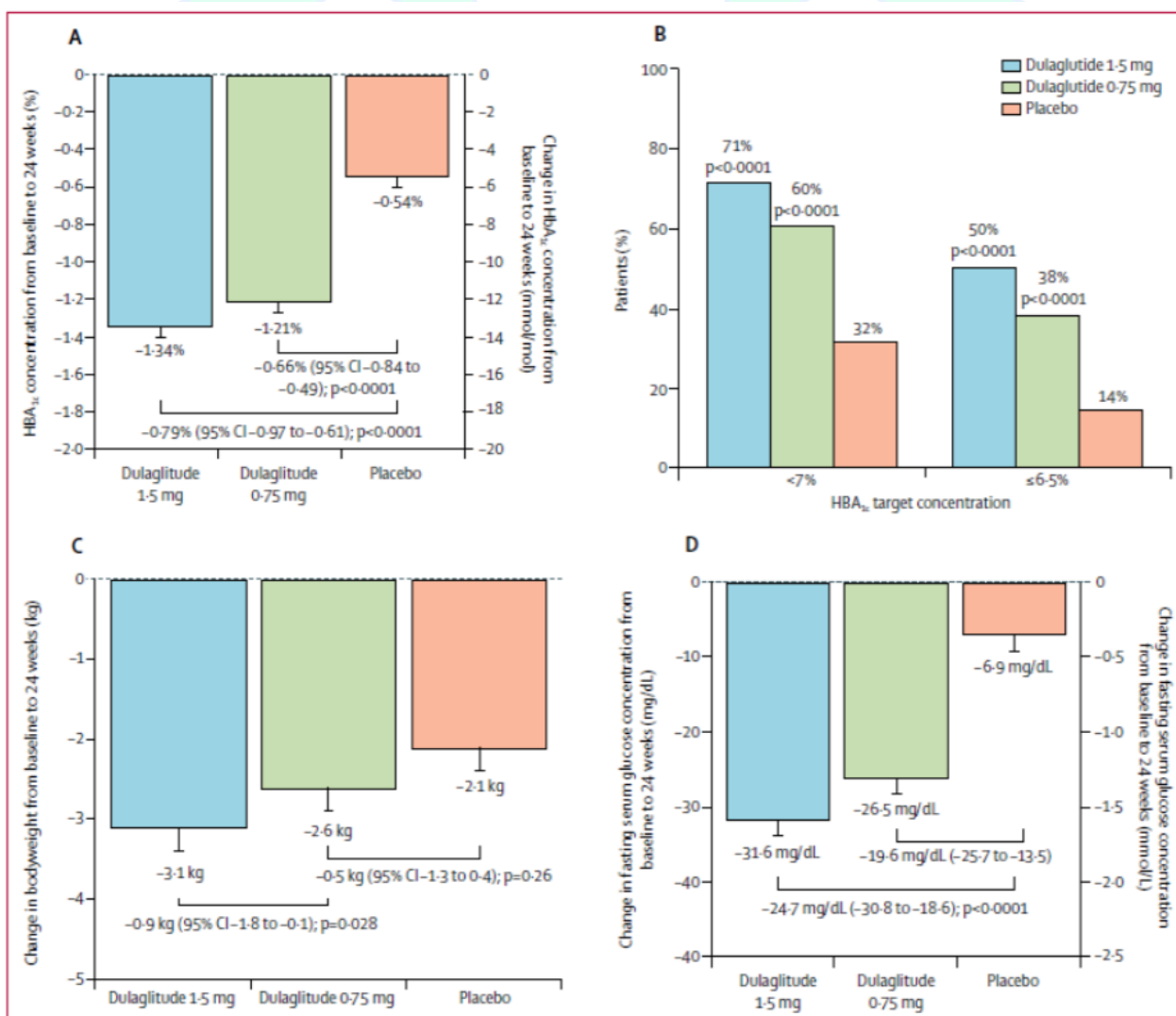
Studiul AWARD 10

În cadrul studiului de fază 3b, dublu-orb, cu brațe paralele, controlat cu placebo, de 24 de săptămâni AWARD-10, realizat în 40 centre din Austria, Republica Cehă, Germania, Ungaria, Israel, Mexic, Spania și SUA s-au evaluat siguranța și eficacitatea adăugării dulaglutidei, dată pe săptămână, la tratamentul existent, pentru pacienții al caror diabet este controlat necorespunzător cu inhibitori ai SGLT2, cu sau fără metformină.

Pacienți adulți eligibili (≥ 18 ani) cu diabet de tip 2 controlat inadecvat (concentrația HbA 1c $\geq 7,0\%$ [53 mmol/mol] și $\leq 9,5\%$ [80 mmol/mol]), un IMC de 45 kg/m² sau mai puțin și administrarea de doze stabile (> 3 luni) de

inhibitor SGLT2 (cu sau fără metformină) au fost repartizate aleatoriu (1:1:1) printr-un sistem interactiv de răspuns web la injecții subcutanate fie cu dulaglutidă 1,5 mg, dulaglutidă 0,75 mg sau placebo o dată pe săptămână timp de 24 de săptămâni. Pacienții și anchetatorii au fost mascați pentru alocarea cu dulaglutidă și placebo, iar cei care evaluează rezultatele au fost mascați pentru a studia atribuirea medicamentului. Obiectivul principal a fost testarea superiorității dulaglutidei (1,5 mg sau 0,75 mg) față de placebo pentru modificarea concentrației HbA_{1c} față de valoarea inițială la 24 de săptămâni. Toate analizele au fost efectuate în populația cu intenție de tratare, definită ca toți pacienții repartizați aleatoriu care au primit cel puțin o doză de medicament de studiu.

Figura 1: Măsurile de eficacitate



Modificarea concentrației HbA_{1c} la 24 săptămâni a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat dulaglutidă. Modificarea LSM pentru dulaglutidă 1,5 mg -1,34% (SE 0,06) sau -14,7 mmol/mol (0,6) dulaglutidă 0,75 mg -1.21% [0.06] sau -13.2 mmol/mol [0.6] decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo (-0.54% [0.06] sau -5.9 mmol/mol [0.6]; p<0.0001 pentru ambele grupuri vs placebo).(4)



Reducerea greutății corporale ale valorii inițiale la 24 de săptămâni a fost mai mare cu dulaglutidă 1,5 mg decât cu placebo ($p=0.028$); dar reducerea greutății corporale în grupul cu dulaglutidă 0,75 mg la 24 de săptămâni nu diferă semnificativ de cea din grupul placebo. (LSM change: -3.1 kg (SE 0.3) for dulaglutide 1.5 mg; -2.6 kg (0.3) for dulaglutide 0.75 mg; and -2.1 kg (0.3) pentru placebo)

În concluzie, dulaglutida o dată pe săptămână 1,5 mg ca tratament add-on la inhibitorii SGLT2 cu sau fără metformin a dus la un control glicemic superior, scădere în greutate, reducerea tensiunii arteriale sistolice și tolerabilitate acceptabilă, în concordanță cu profilul de siguranță stabilit al dulaglutidei.

2.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Empagliflozinum este menționat 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, poziția 40.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Empagliflozinum este rambursat în **18 state** membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Estonia, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

4. Concluzie

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, DCI Empagliflozinum întrunește criteriile de emitere 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.

5. 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 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 accesat februarie 2023;
2. **Qian D, Zhang T, Tan X, Zheng P, Liang Z, Xie J, Jiang J, Situ B.** „Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis.”, PLoS One. 2018 Aug 27;13(8):e0202563. doi: 10.1371/journal.pone.0202563. eCollection 2018. PMID: 30148851 Free PMC article;
3. **Zinman et al** „Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial”, Clinical Trial Lancet Diabetes Endocrinol . 2019 May;7(5):356-367. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30066-X. Epub 2019;
4. **Ludvik, Bernhard; Frías, Juan P; Tinahones, Francisco J; Wainstein, Julio; Jiang, Honghua; Robertson, Kenneth E; García-Pérez, Luis-Emilio; Woodward, D Bradley; Milicevic, Zvonko** „Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial”, Clinical Trial Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 May;6(5):370-381. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30023-8. Epub 2018;
5. **ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 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, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.
6. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
7. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 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, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

Raport finalizat la data de: 23.02.2023

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu