



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: Empagliflozinum**

**INDICAȚIE:** *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*

**Data depunerii dosarului**

**19.06.2020**

**Numărul dosarului:**

**9856**

**Recomandare: în asociere cu insulina cu/sau administrare concomitentă de metformină**



## 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

1.2. Data eliberării APP: 22.05.2014

1.3. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania

1.4. Tip DCI: cunoscută

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimate filmate</b>
<b>Concentrația</b>	10 mg și 25 mg
<b>Calea de administrare</b>	orală
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie x blistere perforate din PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 30 comprimate filmate

1.6. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jardiance 10 mg comprimate filmate</b>	<b>215,30 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Jardiance 10 mg comprimate filmate</b>	<b>7,17 Lei</b>

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Jardiance 25 mg comprimate filmate</b>	<b>215,30 Lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică, Jardiance 25 mg comprimate filmate</b>	<b>7,17 Lei</b>

1.7. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Jardiance 10 mg comprimate filmate și RCP-ului Jardiance 25 mg comprimate filmate:

<b>Indicație</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului</b>
Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulina, cand acestea, împreună cu dieta și	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	Nu este menționată.



exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat, respectiv în asociere cu insulina cu/sau administrare concomitentă de metformină	creșcută 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.
---	---

Alte informații din RCP Jardiance:

**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 RFG<sub>e</sub> ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr ≥60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFG<sub>e</sub> sau ClCr <60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile RFG<sub>e</sub> 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 RFG<sub>e</sub> 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.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a medicamentului cu DCI Empagliflozinum a solicitat evaluarea în vederea rambursării acestuia pentru mutare/adăugare a DCI compensate pentru produsul Jardiance 10 mg respectiv Jardiance 25 mg comprimate filmate pentru indicația *tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulina, cand acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat, respectiv în asociere cu insulina cu/sau administrare concomitentă de metformină*. Asocieri terapeutice cuprinse în indicația menționată sunt : empagliflozin + insulină, respectiv empagliflozin + metformin + insulina.

## 2. 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 în P5: Programul național de diabet zaharat - Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 43.



Condițiile de rambursare a medicamentului Empagliflozinum ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.7, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 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 (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

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

##### **Dublă terapie:**

*EMPAGLIFLOZINUM administrat în dublă terapie cu metformin la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat tip 2 necontrolați sub terapia anterioară doar cu metformin, dietă și exercițiul fizic.*

#### **II. 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.*

#### **III. 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.*

#### **IV. Contraindicații**

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

#### **V. 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.

*\*) 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."*

#### **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 vârstă de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârstă 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.*

#### **VI. 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.*

#### **VII. 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.*

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

#### **2.1 Creare adresabilitate pacienți**

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 pentru care este indicată administrarea asocierii empagliflozinum + insulină
- Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 pentru care este indicată administrarea asocierii empagliflozinum + insulină + metformin



Tratamentul diadeturii zaharut 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. În ultima perioadă, noua clasă terapeutică, inhibitorii SGLT2, a dobândit extrem de mare importanță în tratamentul de rutină al pacienților cu diabet zaharat de tip 2, prin prisma beneficiului glicemic, al beneficiului ponderal și mai ales prin efectele de reducere a riscului cardiovascular la pacienții cu factori de risc cardiovascular sau boală cardiovasculară.

Conform precizărilor cuprinse în RCP Jardiance 10 mg și Jardiance 25 mg comprimate filmate referitoare la tratament suplimentar la terapia cu insulină specifică faptul că eficacitatea și siguranța empagliflozin administrat suplimentar la tratamentul cu doze zilnice multiple de insulină cu sau fără administrare concomitentă de metformină au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat prin placebo, cu durata de 52 de săptămâni. Pe parcursul primelor 18 săptămâni și al ultimelor 12 săptămâni, doza de insulină a fost menținută stabilă, dar a fost ajustată pentru obținerea unor valori ale glicemiei preprandiale <100 mg/dl [5,5 mmol/l] și ale glicemiei postprandiale <140 mg/dl [7,8 mmol/l] între săptămânile 19 și 40. În săptămâna 18, empagliflozin a determinat ameliorări semnificative din punct de vedere statistic ale HbA1c comparativ cu placebo. În săptămâna 52, tratamentul cu empagliflozin a dus la o scădere semnificativă statistic a HbA1c și o economisire a insulinei comparativ cu placebo, la o scădere a FPG și a greutății corporale.

Studiului EMPA-REG BASAL randomizat, controlat cu placebo, dublu orb, fază IIb, realizat din noiembrie 2009 până în mai 2012 în 97 de centre din șapte țări (Danemarca, Franța, Irlanda, Coreea, Portugalia, Marea Britanie și SUA) desfășurat pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea terapiei suplimentare cu empagliflozin (10 și 25 mg o dată pe zi) față de placebo peste 78 de săptămâni la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat necorespunzător pe insulină bazală, cu sau fără metformină și/sau sulfoniluree a demonstrat faptul că empagliflozin adăugat la insulina bazală a îmbunătățit controlul glicemic și a redus greutatea cu un risc similar de hipoglicemie față de placebo. Un total de 494 de pacienți au fost randomizați cu placebo (n = 170), empagliflozin 10 mg (n = 169) sau empagliflozin 25 mg (n = 155). Dintre aceștia, 429 (87%) pacienți au finalizat 18 săptămâni de tratament, iar 360 (73%) pacienți au finalizat 78 săptămâni de tratament. Tratamentul cu empagliflozin 10 și 25 mg timp de 18 săptămâni a condus la reduceri medii față de valoarea inițială a HbA1c de 0,6 și 0,7% (6,2 și respectiv 7,8 mmol / mol), respectiv niveluri medii apropiate de 7,5% (58 mmol / mol), spre deosebire de nicio modificare a HbA1c în grupul placebo. Aceste reduceri ale HbA1c au fost în mare parte susținute până la săptămâna 78, în ciuda reducerilor minime ale dozei de insulină din grupurile de empagliflozin, în contrast cu creșteri ușoare ale dozei de insulină în grupul placebo. Pacienții tratați cu insulină bazală cu diabet de tip 2 cu un control glicemic inadecvat, empagliflozin 10 și 25 mg o dată pe zi timp de 78 de săptămâni a oferit îmbunătățiri ale controlului glicemic, cu un risc similar de hipoglicemie față de placebo și cu reduceri ale greutății corporale. Empagliflozin a fost bine tolerat, cu excepția unei creșteri a efectelor secundare genito-urinare.<sup>1</sup>



Un alt studiu EMPA-REG MDI randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, în paralel, realizat din martie 2011 până în aprilie 2013 în 104 centre din 14 țări a fost derulat pentru a evalua eficacitatea și siguranța empagliflozin 10 mg și empagliflozin 25 mg versus placebo ca supliment la insulină cu injecție cu doză multiplă (MDI) cu sau fără metformină timp de 52 de săptămâni la pacienții cu T2DM și control glicemic insuficient. Acest studiu a înscris adulți cu obezitate (IMC  $\geq 30$  și  $\leq 45$  kg / m<sup>2</sup>) cu T2DM și control glicemic insuficient (HbA 1c  $\geq 7,5$  până la  $\leq 10\%$  [ $\geq 58$  până la  $\leq 86$  mmol / mol] la screening), în ciuda regimului igieno dietetic și al exercițiilor fizice și tratament cu insulină MDI (doză zilnică totală  $>60$  unități internaționale) singură sau în combinație cu metformină (eliberare imediată sau prelungită,  $\geq 1,500$  mg/zi, doză maximă tolerată sau doză maximă). Timp de  $\geq 12$  săptămâni înainte de randomizare, doza de insulină nu trebuia modificată cu  $> 10\%$ , iar doza de metformină trebuia să rămână neschimbată. Un total de 563 de pacienți au fost randomizați și tratați cu placebo (n = 188), empagliflozin 10 mg (n = 186) sau empagliflozin 25 mg (n = 189). În general, 475 (84%) pacienți au finalizat perioada de tratament de 52 de săptămâni. Media de referință  $\pm$  caracteristicile SD sunt de vârstă  $56,7 \pm 9,5$  ani; IMC  $34,8 \pm 4,1$  kg / m<sup>2</sup>; FPG  $8,52 \pm 2,64$  mmol / L; HbA 1c  $8,3 \pm 0,7\%$  [ $67 \pm 7,7$  mmol / mol], cu 33% dintre pacienții cu HbA 1c  $<8\%$  ( $<64$  mmol / mol) și 23% cu HbA 1c  $\geq 9\%$  ( $\geq 75$  mmol / mol); SBP  $133,3 \pm 15,5$  mmHg; DBP  $78,8 \pm 8,6$  mmHg; și doza inițială de insulină  $92 \pm 44$  de unități internaționale. Dozele inițiale de insulină bazală au fost de  $53 \pm 32$ ,  $49 \pm 23$  și  $51 \pm 25$  de unități internaționale / zi cu placebo, empagliflozin 10 mg și, respectiv, 25 mg empagliflozin. Dozele inițiale de insulină prandială au fost de  $40 \pm 29$ ,  $40 \pm 29$  și  $41 \pm 35$  de unități internaționale / zi cu placebo, empagliflozin 10 mg și, respectiv, 25 mg empagliflozin. Acest studiu care investighează efectul empagliflozin ca terapie suplimentară la insulina MDI a cuprins trei perioade distincte de dozare a insulinei. Într-o perioadă stabilă de insulină MDI în primele 18 săptămâni, empagliflozin a determinat reducerea semnificativă a HbA1c și pierderea în greutate în comparație cu placebo, cu o frecvență ușor crescută a evenimentelor hipoglicemice ușoare, dar fără o creștere a evenimentelor hipoglicemice severe. O frecvență crescută a hipoglicemiei a fost raportată anterior când agenții antidiabetici cu risc scăzut de hipoglicemie sunt adăugați la insulină.<sup>3, 4</sup> Este de remarcat faptul că pe parcursul întregii perioade de tratament de 52 de săptămâni, proporția pacienților cu AE hipoglicemice confirmate a fost similară în toate grupurile de tratament. Acest lucru s-ar putea explica prin diferențele în titrarea insulinei în brațele empagliflozin și placebo datorate mecanismului de acțiune al empagliflozinei independent de insulină<sup>5</sup>; inhibarea incompletă a reabsorbției renale a glucozei de către empagliflozin<sup>6</sup>; un efect diminuat al inhibiției SGLT2 la niveluri scăzute de glucoză datorită declinului fiziologic al ratei de filtrare glomerulară (datorită activării sistemului nervos simpatic)<sup>7</sup>; o creștere compensatorie a gluconeogenezei hepatice<sup>8</sup>; sau o combinație a acestor factori. Concluzionând, studiul a demonstrat faptul că pacienții obezi cu T2DM și un control glicemic inadecvat în ciuda administrării insulinei MDI, administrarea de empagliflozin o dată pe zi timp de 52 de săptămâni a îmbunătățit controlul glicemic și a redus greutatea corporală fără a crește riscul de hipoglicemie și cu necesități mai mici de insulină. Acest lucru sugerează că empagliflozin poate oferi o nouă opțiune de tratament pentru această populație de pacienți dificil de tratat.<sup>2</sup>





Asocierea empagliflozin+insulină cu sau fără metformina aduce pacienților o gamă largă de beneficii privind impactul asupra diabetului zaharat, însumând beneficiile ambelor clase. Acest aspect este cu atât mai important cu cât trebuie avută în vedere prevalența extrem de ridicată a comorbidităților diabetului, iar în acest sens empagliflozin reduce mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și boala cardiovasculară, inclusiv la cei care sunt în tratament cu insulină.

În acest sens este bine de menționat rezultatele pozitive importante ale studiului clinic de faza III EMPEROR-Reduced. Acesta și-a atins obiectivul primar, demonstrând superioritatea empagliflozin (10 mg) comparativ cu placebo în reducerea riscului compozit de deces de etiologie cardiovasculară sau spitalizare din cauza insuficienței cardiace, atunci când a fost administrat suplimentar terapiei standard.

## 2.2. Nivel de compensare similar

*Nivel de compensare similar:* În prezent, medicamentul cu DCI Empagliflozinum se regăsește 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 de Guvern nr. 720/2008, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 în P5: Programul național de diabet zaharat - Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 43.

## 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Medicamentul cu DCI Empagliflozinum este rambursat în **19** de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Estonia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

## 4. Concluzie:

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Empagliflozinum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **mutare/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. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al DCI Empagliflozinum.

### Referinte:

1. **J. Rosenstock, A. Jelaska, C. Zeller, G. Kim, UC Broedl, HJ Woerle** „Impactul empagliflozinei adăugate la insulina bazală în diabetul de tip 2 controlat necorespunzător pe insulina bazală: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de 78 de săptămâni” Diabet Obes Metab . 2015 oct; 17 (10): 936–948. Publicat online 2015 iulie 14. doi: 10.1111/dom.12503;
2. **Julio Rosenstock, Ante Jelaska, Guillaume Frappin, Afshin Salsali, Gabriel Kim, Hans J Woerle, Uli C Broedl** „Îmbunătățirea controlului glucozei cu scăderea în greutate, doze mai mici de insulină și fără hipoglicemie crescută cu empagliflozin adăugat la injecțiile zilnice multiple de insulină titrate în diabetul de tip 2 obez controlat inadecvat” Diabetes Care 2014 iulie; 37 (7): 1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055;
3. **Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J și colab.** „Anchetatori proactivi. Utilizarea pioglitazonei în combinație cu insulina în studiul clinic prospectiv cu pioglitazonă în studiul evenimentelor cardiovasculare (PROactive19) . J Clin Endocrinol Metab 2010; 95 : 2163 - 2171 pmid: 20237169;
4. **Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H și colab.** „Eficacitatea și siguranța sitagliptinului atunci când este adăugată la terapia cu insulină la pacienții cu diabet de tip 2” . Diabet Obes Metab 2010; 12 : 167 - 177 pm: 20092585;
5. **Kim Y, Babu AR.** „Potențialul clinic al inhibitorilor cotransportorului de sodiu-glucoză 2 în tratamentul diabetului de tip 2”. Diabet Metab Syndr Obes 2012 ; 17 : 313 - 327 pmid: 22977310;
6. **Liu JJ, Lee T, DeFronzo RA.** „De ce inhibitorii SGLT2 inhibă doar 30-50% din reabsorbția renală a glucozei la om?” Diabet 2012; 61 : 2199 - 2204 pmid: 22923645
7. **Patrick AW, Hepburn DA, Swainson CP, Frier BM.** „Modificările funcției renale în timpul hipoglicemiei acute induse de insulină la pacienții cu diabet de tip 1”. Diabet Med 1992; 9 : 150 - 155 pmid: 1563250
8. **Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, și colab.** „Răspunsul metabolic la inhibarea cotransportorului de sodiu-glucoză 2 la pacienții cu diabet zaharat de tip 2” . J Clin Invest 2014; 124 : 499 - 508 pmid: 24463454

Raport finalizat la data de: 01.10.2020

**Director DETM**

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