



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

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

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

INDICAȚIA: tratamentul adulților cu boală renală cronică

Data depunerii dosarului

09.02.2024

Numărul dosarului

4517

PUNCTAJ: 65 de puncte





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: EMPAGLIFLOZINUM
- 1.2. DC: JARDIANCE 10 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: A10BK03
- 1.4. Data eliberării APP: 22 mai 2014
- 1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania
- 1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimat filmat
Concentrația	10 mg
Calea de administrare	Administrare orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 90 compr. film.

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare, având ultima actualizare în data de 28.06.2024:

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

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

Indicații terapeutice

Boală renală cronică

Jardiance este indicat pentru tratamentul adulților cu boală renală cronică.

Doze și mod de administrare

Doze

Boală renală cronică

Doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

Toate indicațiile (alte indicații aprobate de către Comisia Europeană vizează diabetul zaharat tip 2 și insuficiența cardiacă)

Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.



Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte; cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Din cauza experienței limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului cu empagliflozin la pacienții cu o valoare a RFGe <20 ml/minut și 1,73 m².

La pacienții cu o valoare a RFGe <60 ml/minut și 1,73 m², doza zilnică de empagliflozin este de 10 mg.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, eficacitatea empagliflozinului în ceea ce privește reducerea glicemiei este scăzută la pacienții cu o valoare a RFGe <45 ml/minut și 1,73 m² și este probabil absentă la pacienții cu o valoare a RFGe <30 ml/minut și 1,73 m². De aceea, dacă valoarea RFGe scade sub 45 ml/minut și 1,73 m², dacă este necesar, trebuie avut în vedere un tratament suplimentar de reducere a glicemiei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică.

Mod de administrare

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

Mecanismul de acțiune

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI₅₀ de 1,3 nmol) și selectiv al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2). Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5 000 de ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin. SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal.

Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFG. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și este continuă în intervalul de administrare al dozelor de 24 ore.

Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatiche de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar, cât și pe cele postprandiale.

Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolismul insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o îmbunătățire a markerilor surogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea B a modelului de homeostază [Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β)]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutateii corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale.

Empagliflozinul reduce, de asemenea, reabsorbția sodiului și crește eliminarea de sodiu la nivelul tubulului distal. Aceasta poate influența mai multe funcții fiziologice, inclusiv, fără a se limita la acestea: creșterea feedbackului tubulo-glomerular și reducerea presiunii intraglomerulare, scăderea pre-sarcinii și a postsarcinii cardiace, inducerea diminuării activității simpatică și reducerea solicitării peretelui ventricular stâng, după cum dovedesc valorile mai scăzute ale NT-proBNP, care este posibil să aibă efecte benefice asupra remodelării cardiace, presiunilor de umplere și funcției diastolice, precum și conservarea structurii și funcției renale.

Alte efecte, de exemplu o creștere a valorii hematocritului, o reducere a greutateii corporale și a tensiunii arteriale, pot contribui și mai mult la efectele benefice cardiace și renale.

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

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

2. ASPECTE PRIVIND EPIDEMIOLOGIA, CLINICA ȘI MANAGEMENTUL BOLII CRONICE DE RINICHI

Boala cronică de rinichi reprezintă o afecțiune clinic-biologică complexă, cu etiologie multifactorială, caracterizată prin afectarea renală cu durată ≥ 3 luni, reflectată prin prezența anomaliilor structurale și funcționale ale rinichiului, evidențiate ca leziuni morfopatologice ale rinichiului și/sau indicatori ai afectării renale (abuminurie, modificări ale sedimentului urinar, valori anormale ale electroliților și alte anomalii date de afecțiuni tubulare, istoric de transplant renal, anomalii ale testelor imagistice), însoțită sau nu de scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml /min/1,73m².

Boala cronică de rinichi reprezintă o problemă de sănătate publică datorită:

- prevalenței crescute, având valori situate între 7 și 17,5%, conform rapoartelor din America, Europa și Asia;
- caracterului frecvent asimptomatic până spre stadiile avansate;
- costului ridicat al tratamentului de substituție al funcțiilor renale (dializă sau transplant);
- morbidității și mortalității crescute prin comorbidități cardiovasculare și infecțioase.



Epidemiologie

Prevalența bolii renale cronice variază în funcție de regiunea geografică, vârstă și sex. Global, prevalența bolii cronice de rinichi crește odată cu înaintarea în vârstă. Pacienții cu boală cronică de rinichi dezvoltă mai frecvent afecțiuni precum diabet zaharat, HTA, boli cardio-vasculare. Mortalitatea determinată de boala cronică de rinichi este de 2 ori mai mare comparativ cu mortalitatea estimată la nivelul populației generale, conform datelor din literatura de specialitate.

În România în perioada 2012-2014, prevalența bolii cronice de rinichi ajustată în funcție de vârstă și de sex a fost de 6,74%, conform rezultatelor studiului PREDATORR (Studiul Național privind Prevalența Diabetului, Prediabetului, Supraponderiei, Obezității, Dislipidemiei, Hiperuricemiei și Bolii Cronice de Rinichi). Din studiu a rezultat că 1.346.810 de pacienți adulți români, cu vârste între 20 -79 de ani suferă de boală cronică de rinichi, iar cea mai mare prevalență se înregistrează după vârsta de 60 de ani, fără diferențe de sex. Studiul PREDATORR a arătat că vârsta, modificările în metabolismul glucidic (diabet/prediabet), hiperuricemia, valoarea crescută a trigliceridelor serice și prezența antecedentelor heredo-colaterale de afectare renală cronică sunt factori de risc independent pentru apariția bolii renale cronice.

Caracteristicile bolii

Boala cronică de rinichi este consecința unor procese patologice complexe multiple ce pot afecta glomerulii, tubii renali și vasele sau:

- predominant glomerulii (glomerulonefrite cronice, HTA, DZ, boli autoimune sistemice: vasculite, boli de tesut conjunctiv)
- predominant tubii renali (nefropatii tubulointerstitiale metabolice, obstructive, medicamentoase, pielonefrite cronice)
- predominant vasele: nefroangioscleroza hipertensivă, nefropatia ischemică, HTA renovasculară, etc.

Diabetul este cea mai importantă cauză de boală cronică de rinichi, iar cea de-a doua cauză semnificativă de boală cronică de rinichi este hipertensiunea arterială.

Fiziopatologia care stă la baza bolii cronice de rinichi asociată diabetului zaharat de tip 2 este complexă și există mai mulți factori implicați în progresia bolii cronice de rinichi și a morbidității asociate acesteia. Cea mai timpurie anomalie funcțională a rinichiului diabetic este hipertrofia renală asociată cu creșterea ratei filtrării glomerulare. Această modificare apare precoce după diagnostic și este legată de hiperglicemie. Pe măsură ce rinichiul devine afectat de diabet, arteriola aferentă devine dilatată într-o mai mare măsură decât arteriola glomerulară eferentă. Din acest motiv crește presiunea de filtrare intraglomerulară, cu lezarea suplimentară a capilarelor glomerulare. Presiunea intraglomerulară crescută contribuie la creșterea forțelor mecanice locale care determină hipertrofia celulelor mezangiale și creșterea secreției matricei extracelulare mezangiale. Acest proces duce în final la glomeruloscleroză. Leziunile glomerulare determină și fibroză interstițială, astfel încât pierderea de masă funcțională renală este globală. Așadar, în progresia bolii cronice de rinichi sunt implicate 3 procese fiziopatologice interdependente: metabolice, hemodinamice și inflamatorii. Creșterea treptată a excreției urinare de albumină este marca nefropatiei diabetice clasice.

Cea mai precoce dovadă a afectării renale este microalbuminuria care după câțiva ani, poate progresa către albuminurie intermitentă urmată de proteinurie persistentă. În stadiul de proteinurie persistentă, creatinina serică este normală, dar odată cu atingerea acestui stadiu, boala de rinichi terminală apare în 5-10 ani, deși rata progresiei variază mult interindividual. Creșterea creatininei serice este o caracteristică tardivă a afectării renale.

Dintre complicațiile cu care se asociază boala renală cronică se numără: anemia, tulburările minerale osoase, afectare tegumentară, calcifilaxia, aritmii cardiace, boala cardiovasculară, pericardita uremică, afectare gastrointestinală, anomalii metabolice, endocrine, ale sistemului nervos.

Principalii determinanți ai progresiei sunt boala renală primară, albuminuria, eRFG – la momentul diagnosticului și presiunea arterială.

Diagnosticul de BCR a devenit din ce în ce mai frecvent luând în considerare creșterea speranței de viață la nivel mondial. Diagnosticul de boală renală cronică presupune demonstrarea prezenței indicatorilor de leziune a rinichiului și/sau a reducerii eRFG sub 60 ml/min/1,73 m² și al caracterului lor cronic.

Leziunile rinichiului precedă reducerea ratei de filtrare estimată (eRFG), dar confirmarea lor poate fi obținută exclusiv prin biopsie renală, care este utilizată în cazuri selecționate. În practica clinică sunt utilizați frecvent indicatori ai leziunilor rinichiului. Aceștia sunt prezentați în tabelul următor.

Tabel nr. 1 Indicatori ai leziunilor rinichiului și semnificația clinică

Indicator	Comentarii/Semnificație clinică
Albuminuria >30 mg/24 zi (Proteinurie peste 150 mg/zi)	• Leziunea rinichiului
Anomalii ale sedimentului urinar	<ul style="list-style-type: none"> • Hematurie microscopică cu hematii dismorfice/glomerulopatie • Cilindri hematici/glomerulonefrite proliferative • Cilindri leucocitari/pielonefrite sau alte nefropatii interstițiale • Alți cilindri (epiteliali, granuloși, ceroși)/nefropatii diverse (nespecifice) • Corpuri grăsoși/proteinurie nefrotică (glomerulopatie)
Anomalii hidro-electrolitice, acido-bazice și metabolice datorate leziunilor tubulor renali	<ul style="list-style-type: none"> • Acidoză sistemică cu urini alcaline/Acidoză tubulară renală • Poliurie, polidipsie normoglicemică/Diabet insipid nefrogen • Aminoacidurie glicozurie, acidoză tubulară/sindrom Fanconi • Hipokaliemie, hiperkaliurie; alcaloză metabolică și pierdere urinară de magneziu/sindrom Bartter (Gitelman) • Cistinurie
Leziuni ale rinichiului la examenul histopatologic	• Presupune biopsie renală
Leziuni structurale ale rinichiului evidențiate prin explorări imagistice	<ul style="list-style-type: none"> • Polichistoza renală • Displaziile renale chistice • Hidronefroza • Cicatrice corticale sau asociate infarctului renal, pielonefritei și/sau refluxului vezico-ureteral • Tumori renale sau infiltrarea difuză a parenchimului renal • Ambii rinichi mici hiperecogeni (stadiu evolutiv final în majoritatea nefropatiilor) • Stenoza arterelor renale
Transplant renal	-

Extras: Compendiu de specialități medico-chirurgicale; Victor Stoica și Viorel Scripcariu, 2016

Reducerea ratei filtratului glomerular indică atunci când este persistentă mai mult de 3 luni, sub 60 ml/min, insuficiența renală. Estimarea ratei de filtrare glomerulară este recomandată în prezent pentru evaluarea funcției renale, plecând de la creatinina serică, vârstă, sex și etnie, variabile care sunt introduse în formulele CKD EPI 2012 sau MDRD.

Un indicator bun al pierderii urinare de proteine care poate fi folosit pentru triaj sau monitorizare este raportul urinar albumină creatinină (RAC). RAC este calculat prin împărțirea concentrației de albumină exprimată în miligrame la concentrația de creatinină exprimată în grame. Valoarea RAC trebuie confirmată prin măsurarea albuminuriei în urina colectată într-un interval determinat de timp, testare care trebuie repetată după 2-4 săptămâni, întrucât creșterea albuminuriei poate fi observată fără să existe leziuni ale rinichiului.

Studiile epidemiologice au demonstrat asocierea dintre riscul renal al complicațiilor BCR și al morbidității/mortalității cardiovasculare și generale și nivelul eRFG de la valori mai mici de 60 ml/min și au permis definirea categoriilor de risc (G1-G5) în funcție de eRFG.

Figura nr.1. Stratificarea prognosticului bolii renale cronice, în funcție de rata de filtrare glomerulară și albuminurie

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

CKD= chronic kidney disease; Verde: risc scăzut (dacă nu există alți markeri ai bolii renale, nu există BCR); Galben: risc moderat crescut; Portocaliu: risc ridicat; Roșu: risc foarte mare.

Source: Adapted from KDIGO

Progresia BCR este evaluată folosind dinamica valorilor eRFG determinate la vizitele de monitorizare stabilite conform categoriei de risc. Un declin al eRFG de 1ml/min pe an este acceptat ca „fiziologic” la persoanele peste 50 de ani, ca și reducerile cu mai puțin de 1-5% pe an. Progresia BCR este indicată de trecerea într-un stadiu avansat și este asociată cu reducerea cu mai mult de 25% față de valoarea inițială a eRFG, iar progresia rapidă (accelerată) este asociată cu scăderea eRFG cu mai mult de 5ml/min pe an. Rata de declin a funcției renale tinde să depindă de nefropatia care stă la baza afectării renale și de controlul tensiunii arteriale.

La pacienții cu glomerulopatii cronice, funcția renală tinde să se deterioreze mai rapid comparativ cu pacienții diagnosticați cu nefropatii tubulointerstițiale cronice.

Studiile efectuate au evidențiat că prognosticul în BCR se corelează cu:

- hipertensiunea arterială, mai ales dacă este slab controlată
- proteinuria
- gradul de lezare histologică a interstițiului (dar nu și cu modificările obiectivate în glomeruli).

În ceea ce privește afectarea cardiovasculară în bolile renale, numeroase studii clinice au demonstrat că relația dintre BCR și bolile cardio-vasculare este bidirecțională. Incidența și prevalența bolilor cardiovasculare sunt semnificativ crescute încă din stadiile precoce ale bolii cronice de rinichi, devenind marcante în stadiile avansate. Majoritatea pacienților cu nefropatie decedează din cauza bolilor cardiovasculare înainte să ajungă la boală cronică de rinichi în stadiu terminal. Riscul de mortalitate cardiovasculară sau a evenimentelor cardiovasculare crește de 3 până la 6 ori la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și BCR, comparativ cu pacienții care prezintă diabet zaharat tip 2 fără BCR.

În unele cazuri de BCR, chiar dacă factorul cauzal nu poate fi complet tratat, ritmul de deteriorare al funcției renale poate fi încetinit. În multe cazuri, nu există mijloace terapeutice care să facă reversibil procesul care stă la baza afectării renale. Există însă anumite situații în care reversibilitatea este probabilă. Acestea sunt reprezentate de:

- înlăturarea unei obstrucții a tractului urinar
- administrarea de terapie imunosupresoare în cazul glomerulonefritelor sau vasculitelor sistemice
- tratamentul hipertensiunii arteriale accelerate
- corecția stenozelor critice ale arterelor renale.

Managementul BCR

Scopul tratamentului este reducerea declinului eRFG cât mai aproape de 1ml/min pe an. Această țintă terapeutică poate fi atinsă prin controlul hipertensiunii arteriale, al proteinuriei, al hipercolesterolemiei și al glicemiei. Există indicii că atingerea simultană a acestor obiective crește eficiența intervenției terapeutice.

Dieta și modificarea stilului de viață reprezintă componente fundamentale ale strategiei de reducere a progresiei BCR. Dintre măsurile recomandate, amintim:

- aport de sare: < 6 g/zi
- aport de energie: 35 kcal/kg/zi la pacienți sub 60 de ani, respectiv 30-35 kcal/kg/zi la pacienți peste 60 de ani, cu precizarea că aportul de energie trebuie adaptat în funcție de starea de nutriție și comorbidități (obezitate, diabet zaharat)
- aportul de proteine: 1g/kg/zi dacă eRFG > 30 ml/min și 0,75-0,6 g/kg/zi dacă eRFG < 30 ml/min.
- controlul masei corporale: indice de masă corporală 20- 25kg/m²
- activitate fizică: mers pe jos 30 de minute/zi, 5 zile/săptămână
- renunțare la fumat.

Tratamentul nefropatiei diabetice este similar celui al altor cauze de boală cronică de rinichi, cu anumite mențiuni. Deși nefropatia diabetică este progresivă, evoluția în timp poate fi încetinită semnificativ printr-un tratament antihipertensiv agresiv precoce, în special cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau cu blocante ale receptorilor de angiotensină II și printr-un control glicemic atent. Ținta tensiunii arteriale este de <130/80 mmHg, dar inhibitorii sistemului renină-angiotensină ar trebui să fie administrați și la pacienții cu valori normale ale tensiunii arteriale și microalbuminurie persistentă.

Apariția nefropatiei are de asemenea implicații în ceea ce privește tratamentul glicemiei. Agenții antihiperglicemianți administrați pe cale orală parțial excretați pe cale renală (ex. glibenclamidul sau metforminul) trebuie evitați. Deoarece clearance-ul insulinei este redus în boala renală avansată, dozele de insulină sunt în general reduse. Studii recente au arătat faptul că inhibitorii SGLT2 încetinesc progresia nefropatiei diabetice și mențin nivelul funcției renale. Este totodată necesară îndreptarea atenției către tratamentul factorilor de risc cardiovascular.

Tratamentul bolii renale terminale este îngreunat de faptul că acești pacienți prezintă de obicei și alte complicații ale diabetului zaharat precum cecitate, neuropatie autonomă sau boală vasculară periferică. Șunturile vasculare tind să se calcifice repede, motiv pentru care dializa peritoneală cronică din ambulatoriu poate fi preferată hemodializei. Rata de eșec a transplantelor renale este ușor mai crescută față de pacienții fără diabet zaharat.

Dintre recomandările terapeutice ale ghidului KDIGO 2024 care vizează pacienții cu BCR și DZ tip 2, amintim:

- pentru pacienții cu BCR asociat diabetului și cu albuminurie moderată până la severă (G1–G4, A2 și A3) se recomandă inițierea tratamentului cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină aldosteron (SRAA), respectiv inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un antagonist al receptorilor de angiotensină (BRA);
- administrarea inhibitorilor RAS în cea mai mare doză aprobată care este tolerată, pentru a obține beneficiile optime;

- monitorizarea tensiunii arteriale, a creatininei serice și a potasiului seric în decurs de 2-4 săptămâni de la inițierea tratamentului sau de la creșterea dozei de inhibitor RAS, în funcție de RFG și de valoarea potasiului seric;

- continuarea terapiei cu IECA sau BRA, cu excepția cazului în care creatinina serică crește cu mai mult de 30% în decurs de 4 săptămâni după inițierea tratamentului sau după creșterea dozei; reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu IECA sau BRA este necesară în cazul hipotensiunii arteriale simptomatice, a hiperkaliemiei necontrolate în pofida tratamentului, sau pentru a reduce simptomele uremice în timpul tratamentului insuficienței renale (rata de filtrare glomerulară estimată <15 ml/min/1,73 m²);

- pentru pacienții cu BCR și albuminurie normală până la ușor crescută (A1) pentru indicații specifice (de exemplu pentru tratarea hipertensiunii arteriale sau a insuficienței cardiace cu fracție de ejecție scăzută) se recomandă inițierea tratamentului cu un inhibitor RAS (IECA sau BRA);

- la pacienții cu BCR și $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² se recomandă continuarea tratamentului cu IECA sau BRA;

- la pacienții cu BCR și $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m² se recomandă administrarea unui inhibitor SGLT-2;

- se recomandă întreruperea tratamentului cu inhibitori SGLT-2 în perioadele de post prelungit, intervenții chirurgicale sau boli medicale critice (când pacienții pot prezenta un risc mai mare de cetoză);

- următoarele condiții sunt necesare pentru administrarea unui inhibitor SGLT-2:

- $eGFR \geq 20$ ml/min/1,73 m² și raportul albumină-creatinină urinară RAC ≥ 200 mg/g (≥ 20 mg/mmol) sau
- insuficiență cardiacă, indiferent de nivelul albuminuriei.

- scăderea reversibilă a eGFR la inițierea tratamentului cu un inhibitor SGLT-2 nu este, în general, o indicație pentru întreruperea terapiei;

- se sugerează tratarea cu un inhibitor SGLT-2 a pacienților adulți cu eGFR între 20 și 45 ml/min/1,73 m² și cu raportul ACR urinar <200 mg/g (<20 mg/mmol);

- odată inițiat tratamentul cu un inhibitor SGLT-2, tratamentul se continuă chiar dacă eGFR scade sub 20 ml/min/1,73 m², cu excepția cazului în care nu este tolerat sau se inițiază terapia de substituție renală.

- se recomandă utilizarea unui antagonist nesteroidian al receptorilor mineralocorticoizi cu beneficii renale sau cardiovasculare dovedite pentru adulții cu DZ tip 2, eGFR >25 ml/min/1,73 m², concentrație normală de potasiu seric și albuminurie (>30 mg/g [>3 mg/mmol]) în pofida dozei maxime tolerate de inhibitor RAS. Această terapie este adecvată pentru pacienții adulți cu DZ tip 2 care prezintă un risc ridicat de progresie a BCR și de apariție a evenimentelor cardiovasculare, așa cum este demonstrat de albuminuria persistentă în pofida altor terapii standard de îngrijire.

În studiile controlate cu placebo la pacienții cu BCR precoce (respectiv albuminurie crescută la momentul inițial), s-a constatat că IECA reduc semnificativ riscul de mortalitate de orice cauză și al morbidității cardiovasculare (CV); cu toate acestea, pacienții nu au fost investigați prospectiv în stadiile mai avansate ale BCR.

La pacienții cu DZ tip 2 și BCR cu albuminurie foarte mare (ACR urinar ≥ 300 mg/g), losartan a redus incidența bolii renale în stadiu terminal și a dublat creatinina serică în comparație cu placebo, dar nu a avut niciun efect asupra mortalității și morbidității CV. De asemenea, s-a demonstrat că irbesartan este eficient în întârzierea progresiei bolii renale, dar nu au fost observate diferențe semnificative în ratele de morbiditate sau mortalitate CV comparativ cu placebo.

Studii clinice recente cu inhibitori ai SGLT-2 au arătat un beneficiu asupra rezultatelor cardio-renale la pacienții cu sau fără DZ tip 2 și BCR, cu ACR urinar >300 mg/g sau >200 mg/g în studiile CREDENCE și DAPA-CKD.

În pofida tratamentului cu IECA sau cu blocante ale receptorilor de angiotensină și a utilizării concomitente de inhibitori ai SGLT-2, rămâne un risc ridicat de evenimente cardio-renale, cu o scădere a funcției renale de peste două ori mai mare decât cea normală observată în funcție de vârstă. Prin urmare, există în continuare nevoia unor terapii eficiente suplimentare pentru a aborda mecanismele complexe multifactoriale ale bolii, inclusiv inflamația și fibroza din BCR într-o populație globală cu DZ tip 2 în creștere.

Pe măsură ce pacienții în stadiul 3 al BCR progresează spre stadiul 4 BCR, este nevoie de o atenție sporită pentru a corecta complicațiile dezvoltate, precum anemia, anomaliile metabolice, etc. Prevenția primară a bolii cardiovasculare este o parte importantă a tratamentului BCR în acest stadiu.

Dializa cronică este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabile și deși pacienții cu transplant de rinichi au un prognostic îmbunătățit, există adesea un timp prelungit până la realizarea transplantului.

3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TERAPIEI CU EMPAGLIFLOZINUM ÎN BOALA CRONICĂ DE RINICHI

Eficacitatea și siguranța terapiei cu empagliflozin în boala cronică de rinichi au fost evaluate în studiul de fază III EMPA-KIDNEY, studiu randomizat, cu regim dublu-orb, controlat cu placebo, care a avut drept obiectiv principal timpul până la prima apariție a evoluției bolii renale (scădere susținută $\geq 40\%$ a valorii RFG_e față de randomizare, valoare susținută a RFG_e < 10 ml/minut/1,73 m², boală renală în stadiu terminal sau deces de cauză renală) sau până la decesul de cauză cardiovasculară.

Prima apariție a spitalizării pentru insuficiență cardiacă sau deces de cauză cardiovasculară, spitalizările de orice cauză și mortalitatea indiferent de cauză au fost incluse în testarea cu valoare confirmatorie.

Tratamentul inițial a inclus utilizarea adecvată a unui inhibitor SRAA (85,2% IECA sau antagonist al receptorilor de angiotensină).

Numărul de pacienți înrolați în studiu a fost de 6 609.

Dintre caracteristicile pacienților considerați eligibili pentru studiu amintim: boală renală cronică (RFG_e ≥ 20 și < 45 ml/minut/1,73 m²; sau RFG_e ≥ 45 și < 90 ml/minut/1,73 m², cu valoarea raportului albumină urinară-creatinină (RAUC) ≥ 200 mg/g).

Empagliflozin a fost administrat în doză de 10 mg o dată pe zi, ca adjuvant la tratamentul standard.

Un număr de 3304 pacienți au fost randomizați pe brațul cu empagliflozin 10 mg + tratament standard, iar 3305 de pacienți au fost alocați pe brațul placebo + tratament standard.. Tratamentul standard a fost reprezentat de IECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei II, cu excepția cazului în care oricare există intoleranță sau contraindicații.

Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 24,3 luni.

Alte caracteristici ale pacienților înrolați au fost:

- 66,8% bărbați și 33,2% femei,
- vârsta medie 63,3 ani (interval: 18-94 ani),
- 23,0% aveau vârsta de 75 ani sau peste,
- 58,4% erau de rasă caucaziană,
- 36,2% asiatică
- 4,0% negroidă/afro-americană.

La momentul inițial, valoarea medie a RFG_e era 37,3 ml/minut/ 1,73 m².

21,2% dintre pacienți au prezentat o valoare a RFG_e ≥ 45 ml/minut/ 1,73 m²,

44,3% dintre pacienți au prezentat o valoare a RFG_e de 30 până la < 45 ml/minut/ 1,73 m².

34,5% dintre pacienți au prezentat o valoare a RFG_e < 30 ml/minut/ 1,73 m². Inclusiv 254 de pacienți aveau o valoare a RFG_e < 20 ml/minut/1,73 m².

Valoarea RAC mediană a fost 329 mg/g.

20,1% dintre pacienți aveau o valoare RAC < 30 mg/g, iar 28,2% dintre pacienți aveau o valoare RAC cuprinsă între 30 și ≤ 300 mg/g, respectiv 51,7% dintre pacienți aveau o valoare RAC > 300 mg/g.

41,1% dintre pacienți au prezentat RAC < 200 mg/g.

Principalele cauze ale BRC au fost:

- nefropatie diabetică/boală renală diabetică (31%),
- boală glomerulară (25%),
- boală hipertensivă/renovasculară (22%)
- altele/cu etiologie necunoscută (22%).

Rezultatele acestui studiu au evidențiat că empagliflozin este superior în ceea ce privește reducerea riscului de evoluție a bolii renale sau deces de cauză cardiovasculară comparativ cu placebo. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul spitalizării din orice cauză.

Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul următor.

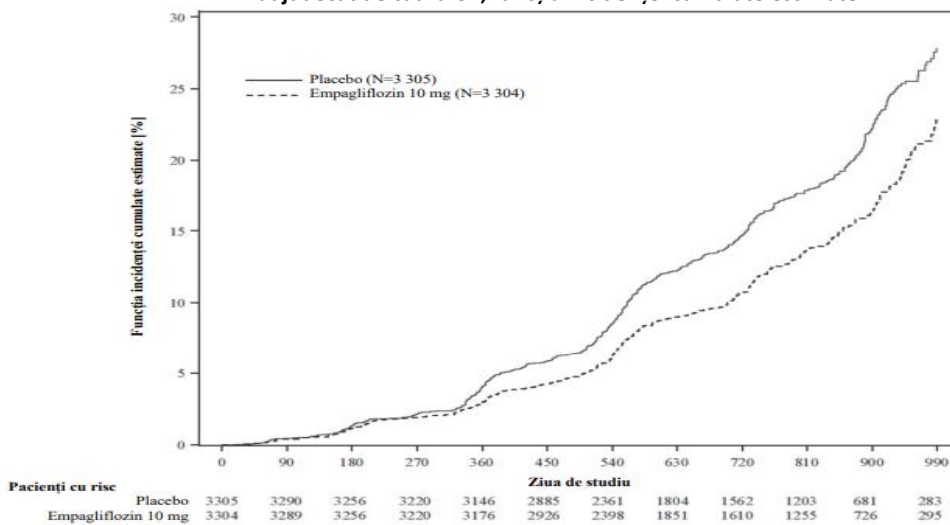
Tabel nr. 2. Efectul tratamentului cu empagliflozin în ceea ce privește obiectivul primar compozit și obiectivele secundare incluse în testarea prespecificată cu valoare confirmatorie

	Placebo	Empagliflozin 10 mg
N	3 305	3 304
Timp până la prima apariție a evoluției bolii renale (scădere susținută $\geq 40\%$ a valorii RFGe față de randomizare, valoare susținută a RFGe < 10 ml/minut și $1,73$ m², boală renală în stadiu terminal* (BRST) sau deces de cauză renală) sau deces de cauză CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 99,83%)		0,72 (0,59; 0,89)
Valoarea p pentru superioritate		$< 0,0001$
Scădere susținută a valorii RFGe $\geq 40\%$ față de randomizare, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 95%)		0,70 (0,61; 0,81)
Valoarea p		$< 0,0001$
BRST*sau valoare susținută a RFGe < 10 ml/minut și $1,73$ m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 95%)		0,69 (0,56; 0,84)
Valoarea p		0,0003
Deces de cauză renală, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 95%)		
Valoarea p		
Deces de cauză CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 95%)		0,84 (0,60; 1,19)
Valoarea p		0,3366
BRST sau deces de cauză CV, N (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 95%)		0,73 (0,59; 0,89)
Valoarea p		0,0023
Apariția spitalizării din orice cauză (prima și recurente), N de evenimente	1 895	1 611
Rata de risc, comparativ cu placebo (ÎI 99,03%)		0,86 (0,75; 0,98)
Valoarea p		0,0025

CV = cardiovascular, SIC = spitalizare pentru insuficiență cardiacă, RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată * Boala renală în stadiu terminal (BRST) se definește ca inițierea dializei de întreținere sau efectuarea unui transplant renal.

** Au existat prea puține evenimente de deces de cauză renală pentru a putea calcula o rată de risc fiabilă. # Predefinit ca unul dintre cele două criterii de oprire în analiza intermediară preplanificată.

Figura nr. 2 Timpul până la primul eveniment dintre evoluția bolii renale și decesul adjucecat de cauză CV, funcția incidenței cumulate estimate



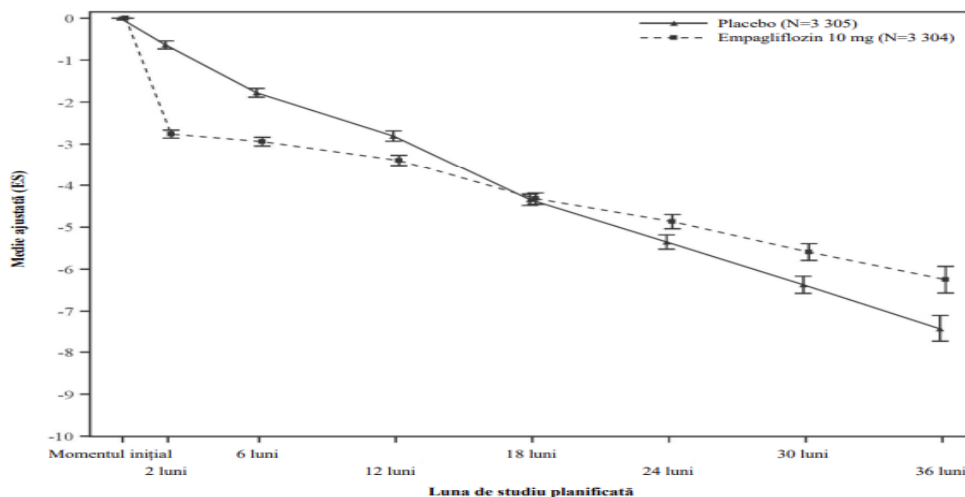
Rezultatele obiectivului primar compozit au fost în general consecvente în fiecare dintre subgrupele prespecificate, incluzând categoriile de RFGe, cauza subiacentă a bolii renale, statusul diabetului zaharat sau utilizarea de fond a inhibitorilor SRAA.

Beneficiile tratamentului au fost în mod clar evidente la pacienții cu niveluri mai crescute ale albuminuriei. Pe durata tratamentului, scăderea RFGe în timp a fost mai lentă în grupul cu empagliflozin comparativ cu grupul cu placebo.

Empagliflozinul a încetinit rata anuală a scăderii valorii RFGe, comparativ cu placebo, cu 1,37 ml/minut/ 1,73 m² /an (ÎI 95% 1,16; 1,59), pe baza unei analize prespecificate a tuturor determinărilor RFGe efectuate de la vizita din luna 2 până la vizita de monitorizare finală.

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

Figura 3. Modificarea valorii RFGe în timp*



* Rezultatele RFGe (BRC-EPI) (ml/minut/1,73 m²) în timp prin analiza MMMR – lotul randomizat

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Conform raportului de evaluare datat 31 ianuarie 2024, Comisia pentru Transparență a decis că empagliflozin asociat terapiei standard în boala cronică de rinichi aduce un **beneficiu terapeutic important** la pacienții adulți tratați cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) sau cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II în doza maximă tolerată și care prezintă:

– o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) între 20 și 45 mL/min/1,73 m² sau între 45 și 90 mL/min/1,73 m² cu un raport albumină/creatinină urinară (RAC) ≥ 200 mg/g.

În cazul altor situații acoperite de indicația aprobată centralizat, Comisia pentru Transparență a decis că nu există un beneficiu terapeutic adecvat pentru a justifica rambursarea, având în vedere alternativele terapeutice disponibile.

Decizia Comisiei pentru Transparență a avut la bază rezultatele studiului EMPA-KIDNEY. Experții francezi au validat următoarele medicamente drept comparator pentru Jardiance, indicat ca tratament pentru boala cronică de rinichi:

- irbesartan
- losartan
- lisinopril
- ramipril
- canagliflozin
- dapagliflozin
- finerenona.

Comisia pentru Transparență a considerat că JARDIANCE (empagliflozin) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în strategia terapeutică actuală, cu excluderea altor glicozine, pe baza următoarelor considerente:

– superioritatea terapiei cu empagliflozin asociat tratamentului standard optimizat cu IECA sau cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină comparativ cu placebo asociat tratamentului standard optimizat cu IECA sau cu antagoniști ai receptorilor de angiotensină, demonstrată în studiul EMPA-KIDNEY, în privința obiectivului primar compozit care a inclus progresia bolii renale cu atingerea stadiului de insuficiență renală cronică sau scăderea prelungită a eGFR ≥ 40% sau scăderea prelungită a eGFR <10 mL/min/1,73 m² sau deces din cauze renale sau deces din cauze cardiovasculare [432 dintre pacienți (13, 1%) din grupul cu empagliflozin față de 558 (16,9%) pacienți în grupul placebo, HR=0,72; 95% CI [0,64; 0,82]; p<0,0001];

– reducerea eGFR ≥ 40% (8,9% față de 11,3%),

– o diferență semnificativă din punct de vedere statistic doar pentru unul dintre efectele secundare respectiv întârzierea spitalizării indiferent de cauză (HR=0,86; 95% CI [0,78; 0,95]); p=0,0025) și absența unei diferențe semnificative statistic demonstrate între criteriile de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, deces din cauze cardiovasculare și deces indiferent de cauză,

– absența unor rezultate semnificative asupra calității vieții.

Nivelul de rambursare propus a fost de 65%.

4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

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

Conform acestui document *empagliflozin este recomandat ca o opțiune pentru tratarea bolii cronice de rinichi (BRC) la adulți*, numai dacă:

- este asociat la tratamentul standard optimizat, incluzând cea mai mare doză autorizată care este tolerată de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină (BRA), cu excepția cazului în care aceștia sunt contraindicați și
- pacienții au o rată estimată de filtrare glomerulară:
 - de 20 ml/min/1,73m² până la mai puțin de 45 ml/min/1,73m² sau
 - de 45 ml/min/1,73m² până la 90 ml/min/1,73m² și fie:
 - ◇ un raport albumină-creatinină în urină de 22,6 mg/mmol sau mai mult sau
 - ◇ diabet de tip 2.

Se recomandă utilizarea celui mai puțin costisitor medicament, luând în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și aranjamentele comerciale dintre opțiunile terapeutice existente în NHS (inclusiv dapagliflozin). Fundamentarea avizului favorabil rambursării a avut la baza rezultatele studiului clinic EMPA-KIDNEY.

4.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Pe site-ul SMC a fost publicat raportul de evaluare al medicamentului empagliflozin, ca terapie pentru pacienții adulți cu boală cronică de rinichi. Raportul este datat 07 iunie 2024. **Avizul favorabil rambursării este unul restrictiv.**

Categoria de pacienți pentru care este recomandată terapia rambursată cu empagliflozin asociat tratamentului standard optimizat, prezintă următoarele caracteristici:

- o rată estimată de filtrare glomerulară la inițierea tratamentului:
 - de 20 ml/min/1,73m² până la 45 ml/min/1,73m² sau
 - de 45 ml/min/1,73m² până la 90 ml/min/1,73m² și fie:
 - ◇ un raport albumină-creatinină în urină de 22,6 mg/mmol sau mai mult sau
 - ◇ diabet de tip 2.

Rezultatele studiului clinic principal EMPA-KIDNEY, precum și rezultatele studiilor clinice suportive EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced și EMPEROR-Preserved au stat la baza avizului favorabil rambursării.

În tabelul următor sunt prezentate rezultatele studiului principal.

(populația aflată în intenție de tratament)

	Empagliflozin (n= 3,304)	Placebo (n= 3,305)
Primary outcome: progression of kidney disease or death from cardiovascular causes		
Number of patients with an event	432	558
Number of events per 100 patient years	6.85	8.96
Kidney disease progression as first event	12%	15%
CV death as first event	1.5%	1.6%
Hazard ratio (95% CI)	0.72 (0.64 to 0.82) p<0.001 ^a	
Key secondary outcome: hospitalisation for heart failure or death from cardiovascular causes		
Number of patients with an event	131	152
Number of events per 100 patient years	2.04	2.37
Hazard ratio (95% CI)	0.84 (0.67 to 1.07) p= 0.15	
Key secondary outcome: hospitalisation for any cause		
Number of events ^b	1,611	1,895
Number of events per 100 patient years	24.8	29.2
Hazard ratio (95% CI)	0.86 (0.78 to 0.95) p= 0.003 ^a	
Key secondary outcome: death from any cause		
Number of deaths	148	167
Number of events per 100 patient years	2.28	2.58
Hazard ratio (95% CI)	0.87 (0.70 to 1.08) p= 0.21	

^a Statistically significant result.

^b The analysis of hospitalisations for any cause included the first and all subsequent events. 1,611 events occurred in 960 patients in the empagliflozin group, and 1,895 events occurred in 1,035 patients in the placebo group.

Abbreviations: CI = confidence intervals; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; ITT = intention-to-treat

Sursa: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8466/empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf>

4.4. ETM bazată pe cost-eficacitate

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) -

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

Comparatorul identificat a fost reprezentat de terapia standard de tratament optimizată pentru pacienții cu insuficiență renală și în mod particular de medicamente din clasele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștilor receptorilor angiotensinei, dar și de inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (dapagliflozin).

Rezultatele studiilor clinice EMPA-KIDNEY, EMPA-REG OUTCOME, EMPEROR-Reduced și EMPEROR-Preserved au fost luate în considerare de către evaluatorii germani.

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

4.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul G-BA, a fost publicat raportul de evaluare a tehnologiei Jardiance, datat 1 februarie 2024. Conform acestui raport, dovezile clinice evaluate nu susțin existența unui beneficiu suplimentar pentru empagliflozin.

5. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere privind rambursarea în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie a medicamentului cu DCI Empagliflozinum și DC Jardiance 10 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9. Aceste state sunt reprezentate de: Danemarca, Suedia, Finlanda, Bulgaria, Ungaria, Olanda, Spania, Austria, Polonia, Portugalia, Republica Cehă, Cipru, Franța, Italia și Slovacia.

6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Având în vedere existența în Listă a medicamentului cu DCI Dapagliflozinum, inclus în **G25 Boala cronică de rinichi - faza predializă**, parte a SECȚIUNII C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, din cadrul SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarii în regim de compensare 100%”, precum și existența protocolului de tratament Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024, **DETM consideră că pentru o anumită categorie de pacienți există comparator pentru Empagliflozinum, reprezentat de DCI Dapagliflozinum și prin urmare nu pot fi aplicate criteriile tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat. Această categorie de pacienți este inclusă în protocolul aprobat pentru Dapagliflozinum.**

Însă pentru o altă categorie de pacienți acoperită de indicația aprobată pentru medicamentul Jardiance, pot fi aplicate criteriile tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

În acest context, amintim care este protocolul pentru medicamentul cu DCI Dapagliflozinum, menționat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM*”

**) Introdus prin O. nr. 2.890/648/2024 de la data de 4 iunie 2024.*

Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau funcției rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni și influențează starea de sănătate.

Boala cronică de rinichi are o prevalență mare la nivel global, inclusiv în România, estimată la peste 10% în populația generală și este asociată cu creșterea riscului renal (inițierea tratamentului substitutiv renal) și de mortalitate cardiovasculară și generală. De aceea, este o problemă de sănătate publică. Principalele cauze ale BCR sunt diabetul zaharat și bolile vasculare ale rinichiului (hipertensiunea arterială).

Boala cronică de rinichi are o evoluție caracterizată de creșterea stadială a riscului renal și cardiovascular.

Gradul de risc este definit în funcție de nivelul albuminuriei (evaluată prin raportul albumină/creatinină în urină (RACu), al ratei de filtrare glomerulară (RFGe) și este influențat în principal de cauza BCR. Evoluția gradului de risc poate fi ameliorată prin diagnosticul precoce și tratamentul cauzei, respectiv prin monitorizarea și controlul presiunii arteriale, al albuminuriei și al reducerii ratei de filtrare glomerulară (figura nr. 1)

				<i>Categoriile albuminuriei (mg/g creatinină)</i>		
				<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>
				<i>Normal sau ușor crescut</i>	<i>Moderat crescută</i>	<i>Sever crescută</i>
				<i><30</i>	<i>30 - 300</i>	<i>>300</i>
<i>Categoriile eRFG (mL/min)</i>	<i>G1</i>	<i>Normal sau înalt</i>	<i>≥90</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>6</i>
	<i>G2</i>	<i>Puțin scăzut</i>	<i>60 - 89</i>	<i>12</i>	<i>12</i>	<i>6</i>
	<i>G3a</i>	<i>Puțin - moderat scăzut</i>	<i>45 - 59</i>	<i>12</i>	<i>6</i>	<i>4</i>
	<i>G3b</i>	<i>Moderat - sever</i>	<i>30 - 44</i>	<i>6</i>	<i>4</i>	<i>4</i>
	<i>G4</i>	<i>Sever scăzut</i>	<i>15 - 29</i>	<i>4</i>	<i>4</i>	<i><3</i>
	<i>G5</i>	<i>Decompensare renală</i>	<i><15</i>	<i><3</i>	<i><3</i>	<i><3</i>
<i>Risc mic</i>		<i>G1 A1, G2 A1</i>				
<i>Risc moderat</i>		<i>G1 A2, G2 A2, G3a A1</i>				
<i>Risc mare</i>		<i>G1 A3, G2 A3, G3a A2, G3b A1</i>				
<i>Risc foarte mare</i>		<i>G3a A3, G3b A2, G3b-A3, G4 A1-A3, G5 A1-A3</i>				
<p><i>*) Persoanele din categoriile G1 A1 și G2 A1 și factori de risc pentru BCR au risc mic de BCR, dar nu au BCR, dacă nu au indicatori ai unei afecțiuni a rinichiului: dezechilibre electrolitice sau acido-bazice sugestive pentru disfuncții tubulare (de exemplu, acidoză tubulară renală), anomalii morfologice renale (de exemplu, polichistoză renală, leziuni constatate la biopsia renal) sau transplant renal</i></p>						

Figura 1. Categoriile de risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO 2012)

Scopul tratamentului în Boala cronică de rinichi este reducerea simultan a riscului renal și cardiovascular, prin scăderea a declinului RFGe - cât mai aproape de 0.8 - 1 ml/min/1.7³ m²/an, a RACu - cât mai aproape de 300 mg/g - și controlul presiunii arteriale (cât mai aproape de 120/80 mmHg). Până în anul 2015, inhibitorii sistemului renin-angiotensină-aldosteron (iSRAA) - în baza studiilor RENAAL, IDNT și REIN - erau tratamentul standard pentru pacienții diabetici sau nu, cu Boală cronică de rinichi și proteinurie.

Introducerea inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză tipul 2 (SGLT2) în tratamentul BCR a reprezentat adevărat progres, deoarece a permis reducerea simultană a riscului renal și cardiovascular, semnificativ mai mult decât iSRAA. În acest sens, studiul DAPA-CKD ("The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality în Patients with CKD") a evaluat eficiența dapagliflozinum comparativ cu placebo în asocieră cu doze maxim tolerate de iSRAA la pacienți cu RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73 m² și RACu ≥ 200 mg/g și ≤ 500 mg/g). Au fost înrolat 4304 pacienți (67.5% cu diabet zaharat de tipul 2) și a fost oprit prematur, după o perioadă medie urmărire de 2.4 ani, datorită eficienței semnificative mai bune a dapagliflozinum. Evenimentul primar compus (reducere susținută a RFGe ≥ 50%, inițierea tratamentului substitutiv renal, deces de cauză renală sau cardio-vasculară) a fost înregistrat la 9.2% în grupul de tratament cu dapagliflozinum comparativ cu 14.5%, în grupul placebo (scăderea riscului cu 39%; HR, 0.61; 95%CI 0.51 la - 0.72).



În plus, dapagliflozinum a redus RACu cu aproximativ 30% și a ameliorat declinul anual al RFGe la -1.67 ± 0.11 comparativ cu -3.59 ± 0.11 ml/min/1.73 m² pe an).

O analiză a datelor "Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial" a evaluat efectul dapagliflozinum comparativ cu placebo asupra apariției și progresiei BCR la pacienți cu DZ (N= 17160, 1265 cu RFGe <60 ml/min per 1.73 m²) și afecțiuni cardio-vasculare constituite sau cu multipli factori de risc, utilizând parametrul pre-specificat secundar renal compus de evaluare: o scădere susținută de cel puțin 40% a RFGe la mai puțin de 60 ml/min per 1.73 m², inițierea tratamentului substitutiv renal (dializă timp de cel puțin 90 de zile sau transplant) sau deces de cauză renală. Riscul de a atinge parametrul renal compus a fost cu 47% mai mic [HR 0.53 (0.43 - 0.66); p< 0.0001], iar riscul de inițiere a tratamentului substitutiv renal și de deces de cauză renală a fost mai mic cu 49% [HR 0.41 (95% CI 0.20 - 0.82); p=0.012]. Important, efectul favorabil asupra rinichiului al dapagliflozinum nu a depins de nivelul RACu sau de al eRFG la includerea în studiu, nici de prezența afecțiunilor cardio-vasculare constituite. Aceste rezultate susțin efectul dapagliflozinum de a preveni instalarea BCR la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, justificând prescrierea, indiferent de nivelul albuminuriei.

I. Indicația terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Dapagliflozinum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată) și care prezintă:

- RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73m² și un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

Pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, dar care prezintă:

- RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73m² și un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 18 ani;
- Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
- RFGe < 25 ml/minut la momentul inițierii tratamentului;
- Sarcină și alăptare;
- Infecții active ale tractului urinar;
- Pacienți cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă
- Pacienți cu transplant renal;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți;
- Afecțiuni ereditare rare: intoleranța la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.



III. Tratament

Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi, pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**).

Contraindicații

Dapagliflozinum este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienților cu Boală cronică de rinichi și diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică).

- Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcție de RFGe.

- Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m². Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu RFGe < 25 ml/min/1,73 m². Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt dacă RFGe scade sub 25 ml/min/1.73 m² și poate fi continuat până la momentul inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă sau transplant renal).

- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.

- La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

- Dapagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidrați de carbon care induce scăderea insulinei și creșterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creșterea acizilor grași liberi în plasmă și, consecutiv, a corpurilor cetonice. Deoarece riscul de ceto-acidoză euglicemică crește în caz de post prelungit, afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale majore, pacienții vor fi instruiți ca în aceste situații să întrerupă temporar tratamentul și să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat.

- Dapagliflozinum crește natriureza și eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudență la pacienții cu Boală cronică de rinichi și risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situații care pot duce la depleție volemică - afecțiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenții chirurgicale majore, pregătire pentru investigații endoscopice sau imagistice - pacienții vor fi instruiți să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți serici) și întreruperea temporară a administrării. Din același motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauții.

- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum și se va institui tratamentul specific.

- Dacă pacientul dezvoltă infecții ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea și momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparțin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcție de indicații și contraindicații.

Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice

Monitorizarea siguranței și eficienței tratamentului se realizează în fiecare caz, în funcție de parametri clinici și de laborator.

<i>Evaluare</i>	<i>Obiective, criterii și mijloace</i>	<i>Periodicitate, recomandări</i>
Siguranță	<p><i>Date demografice</i></p> <p><i>Examen clinic complet: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică. Dacă apare hipotensiune arterială (TA sistolică <100 mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum, până la identificarea și remediarea cauzei.</i></p> <p><i>Pacienții vor fi instruiți să consulte de urgență medicul:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - În situații cu risc de Injurie acută a rinichiului (hipovolemie/hipotensiune) sau de ceto-acidoză euglicemică (hipoglicemie): boli acute febrile, vărsături și diaree, intervenții chirurgicale, pregătire pentru explorări imagistice sau endoscopice digestive; - Când apar simptome sugestive pentru infecții urinare; <ul style="list-style-type: none"> - Când apar durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău (suspiciune de gangrenă Fournier); - Când apar semne nespecifice sugestive pentru cetoacidoză euglicemică: greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare neobișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie evaluați imediat pentru ceto-acidoză euglicemică, indiferent de glicemie. 	<p><i>Inițial</i></p> <p><i>Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de categoria de risc a BCR (Figura 1)</i></p>
	<p><i>Funcție renală (uree, creatinină și acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • La inițierea tratamentului și la 2 - 4 săptămâni, în funcție de categoria de risc a BCR, pentru evalua amplitudinea scăderii inițiale a RFGe. • Înainte și după un eveniment intercurrent acut • La începerea unui tratament care poate avea un impact negativ asupra volemiei sau funcției renale (de exemplu, tratament diuretic). • Monitorizarea ulterioară este stabilită în funcție de gradul de risc al BCR (Figura 1)

	<i>Electroliti serici (Na⁺, K⁺) și echilibru acido-bazic (bicarbonat seric)</i>	<i>Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de categoria de risc a BCR (Figura 1)</i>
	<i>Metabolism glucidic, la pacienții cu diabet zaharat (glicemie bazală și postprandială, hemoglobină glicozilată)</i>	<i>Inițial și ulterior periodic, în funcție de pacient</i>
	<i>Hemoglobină, hematocrit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de categoria de risc a BCR (Figura 1)</i> • <i>După un eveniment intercurrent acut care poate reduce volemia (inclusiv introducerea sau modificarea dozelor de diuretic)</i>
Eficacitate	<i>Funcție renală (uree, creatinină și acid uric în ser, rata filtrării glomerulare)</i>	<i>Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de categoria de risc a BCR (Figura 1)</i>
	<i>RACu sau proteinurie/24 ore</i>	
	<i>Tensiune arterială (inclusiv în ortostatism)</i>	
	<i>Diureza</i>	

Criteria pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcție de indicații și contraindicații, de către medicul specialist nefrolog (**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și VI.**

Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

IV. Prescriptori

Inițierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Boliilor cronice de rinichi se va face de medii specialiști în nefrologie, conform protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare.

Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de către medicii specialiști în medicină internă și medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală. Însă, dacă apar evenimente intercurrente acute sau care impun precauții în administrare, este necesară reevaluarea de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicației de continuare, respectiv de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozinum.,,

Prin urmare, categoria de pacienți pentru care medicamentul cu DCI Empagliflozinum este *singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă* este reprezentată de :

- pacienți adulți cu boală cronică de rinichi care primesc tratament nefroprotector standard și care prezintă:
 - RFG estimată situată între valorile 20 – 24 ml/min/1,73 m² cu RAC ≥ 200mg/g sau
 - RFG estimată situată între valorile 76 – 90 ml/min/1,73 m² cu RAC ≥ 200mg/g.



6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni (punctul 4.1 din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Conform informațiilor prezentate în EPAR, *speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni* nu poate fi atribuită populației de pacienți *adulți cu boală renală cronică*.

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

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni (punctul 4.2 din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Conform rezultatelor obținute în studiul EMPA-KIDNEY, empagliflozinul asociat tratamentului standard a fost superior tratamentului standard în ceea ce privește reducerea riscului obiectivului principal compozit reprezentat de evoluția bolii renale sau deces de cauză cardiovasculară. În plus, empagliflozinul a redus semnificativ riscul spitalizării din orice cauză.

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

6.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale (punctul 4.3 din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)

Conform informațiilor publicate pe site-ul OrphaNet, boala cronică de rinichi nu este încadrată ca fiind o afecțiune rară. În plus, rezultatele studiului epidemiologic PREDATORR, desfășurat în România, în perioada decembrie 2012 – februarie 2014 atestă o prevalență generală ajustată pentru boala cronică de rinichi în România de 6,74%.



7. PUNCTAJUL OBTINUT

-pentru categoria de pacienți pentru care au fost validate criteriile de evaluare-

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	65 de puncte

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Empagliflozinum și DC Jardiance 10 mg comprimate filmate, pentru indicația "tratamentul adulților cu boală renală cronică", întrunește punctajul de includere condiționată 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, **pentru categoria de pacienți pentru care au fost validate criteriile de evaluare.**

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru tehnologia cu DCI Empagliflozinum având indicația: „tratamentul adulților cu boală renală cronică”, **pentru categoria de pacienți pentru care au fost validate criteriile de evaluare.**

Referințe bibliografice :

1. RCP JARDIANCE (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161231/anx_161231_ro.pdf)
2. HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20533_JARDIANCE_PIC_EI_AvisDef_CT20533.pdf
3. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/8466/empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf>
4. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/>)
5. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a23-78_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
6. G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6452/2024-02-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-960_BAnz.pdf
7. EPAR JARDIANCE (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
8. Ghidul KDIGO 2012 (https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
9. ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>)
10. Boala renală cronică (https://rmj.com.ro/articles/2013.1/RMR_Nr-1_2013_Art-3.pdf)
11. Studiul PREDATORR (<https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-015-1109-7>)
12. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
13. H.G. Nr. 720/2008 republicată, actualizat
14. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
15. O.M.S. nr. 2408/2023. actualizat
16. KUMAR și CLARK, Medicina Clinică, ediția 10
17. Compendiu de specialități medico-chirurgicale, Victor Stoica, Viorel Scripcariu

Raport finalizat la data de :31.07 2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu