MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINATII (CARVEDILOLUM+IVABRADINUM)

INDICAŢIA: indicat ca terapie de substituție la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu ivabradină și carvedilol administrate separate, în doze similare, pentru:

- **tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți cu boală coronariană**
- **tratamentul insuficienței cardiace cronice (clasa II-IV NYHA) cu disfuncție sistolică.**

Data depunerii dosarului	26.04.2018
Număr dosar	24504

Analiza de minimizare a costurilor

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinatii (Carvedilolum + Ivabradinum)
1.2. DC: Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/5 mg; 6,25 mg/7,5 mg; 12,5 mg/5 mg; 12,5 mg/7,5 mg; 25 mg/5 mg; 25 mg/7,5 mg;
1.3 Cod ATC: C07FX06
1.4. Data eliberării APP: 08.03.2017
1.5. Deținătorul APP: Les Laboratoires Servier
1.6. Tip DCI: asocieri de doua sau mai multe DCI-uri
1.7. Forma farmaceutica, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentraţia	6,25 mg/5 mg; 6,25 mg/7,5 mg; 12,5 mg/5 mg; 12,5 mg/7,5 mg; 25 mg/5 mg; 25 mg/7,5 mg;
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Blistere din PVC-PVDC/Al ambalate în cutii de carton: Cutie cu blister tip calendar PVC-PVDC/Al x 56 comprimate filmate

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	
Carivalan 6,25 mg/5mg	**113,57 RON**
Carivalan 6,25 mg/7,5mg	**113,57 RON**
Carivalan 12,5 mg/5mg	**117,54 RON**
Carivalan 12,5 mg/7,5mg	**117,54 RON**
Carivalan 25 mg/5mg	**119,24 RON**
Carivalan 25 mg/7,5mg	**119,24 RON**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	
Carivalan 6,25 mg/5mg	2,02 RON
Carivalan 6,25 mg/7,5mg	2,02 RON
Carivalan 12,5 mg/5mg	2,09 RON
Carivalan 12,5 mg/7,5mg	2,09 RON
Carivalan 25 mg/5mg	2,12 RON
Carivalan 25 mg/7,5mg	2,12 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/5 mg; 6,25 mg/7,5 mg; 12,5 mg/5 mg; 12,5 mg/7,5 mg; 25 mg/5 mg; 25 mg/7,5 mg;:

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
indicat ca terapie de substituție la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu ivabradină și carvedilol administrate separate, în doze similare, pentru: - tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți cu boală coronariană - tratamentul insuficienței cardiace cronice (clasa II-IV NYHA) cu disfuncție sistolică.	Doza recomandată de Carivalan este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineaţa și o dată seara.	Tratament cronic

- Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienţii cu insuficienţă renală şi clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min și TA sistolică > 100 mmHg nu este necesară ajustarea dozei. Nu sunt disponibile date la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. Carivalan trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min. Se recomandă monitorizarea funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și TA sistolică < 100 mmHg.

Insuficiență hepatică

Poate fi necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată. Se recomandă precauţie atunci când se administrează la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată. Carivalan este contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Vârstnici

Carivalan poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranţa şi eficacitatea Carivalan la copii şi adolescenţi nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date pentru Carivalan.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, în cazul combinațiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația va fi inclusă în *Lista* medicamentelor compensate în cazul în care costurile anuale sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor anuale ale componentelor luate separat.

Tabel 1: Medicamentele utilizate pentru compararea costului anual al tratamentului cu Carivalan – Carvedilol 6,25 mg

DCI	DC	Firma	Conc./UT	Pret maximal cu TVA/UT	Costul anual al terapiei
Carvedilol	CARVEDILOL AUROBINDO	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED - MALTA	6.25 mg	0.18 lei	131,04 lei (0.18x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL LPH	LABORMED PHARMA SA - ROMANIA	6.25 mg	0.25 lei	182 lei (0.25x2x7x52)
Carvedilol	GLADYCOR 6,25 mg	ANTIBIOTICE SA - ROMANIA	6.25 mg	0.19 lei	138,32 (0.19x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SLAVIA	SLAVIA PHARM SRL - ROMANIA	6.25 mg	0.25 lei	182 lei (0.25x2x7x52)
Carvedilol	TALLITON 6,25 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC - UNGARIA	6.25 mg	0.17 lei	123,76 lei (0.17x2x7x52)
Carvedilol	DILATREND® 6,25 mg	ROCHE ROMANIA SRL - ROMANIA	6.25 mg	0.17 lei	123,76 lei (0.17x2x7x52)
Carvedilol	CORYOL R	KRKA D.D. - SLOVENIA	6.25 mg	0.19 lei	138,32 (0.19x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SANDOZ	HEXAL AG - GERMANIA	6.25 mg	0.19 lei	138,32 (0.19x2x7x52)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel 2: Medicamentele utilizate pentru compararea costului anual al tratamentului cu Carivalan – Carvedilol 12,5 mg:

DCI	DC	Firma	Conc./UT	Pret maximal cu TVA/UT	Costul anual al terapiei
Carvedilol	CARVEDILOL AUROBINDO	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED - MALTA	12.5 mg	0.26 lei	189.28 lei (0.26x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL LPH	LABORMED PHARMA SA - ROMANIA	12.5 mg	0.48 lei	349.44 lei (0.48x2x7x52)
Carvedilol	GLADYCOR 12,5 mg	ANTIBIOTICE SA - ROMANIA	12.5 mg	0.40 lei	291.2 lei (0.40x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SLAVIA	SLAVIA PHARM SRL - ROMANIA	12.5 mg	0.48 lei	349.44 lei (0.48x2x7x52)
Carvedilol	DILATREND® 12,5 mg	ROCHE ROMANIA SRL - ROMANIA	12.5 mg	0.37 lei	269.36 lei (0.37x2x7x52)
Carvedilol	TALLITON R 12,5 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC - UNGARIA	12.5 mg	0.29 lei	211.12 lei (0.29x2x7x52)
Carvedilol	CORYOL	KRKA D.D. - SLOVENIA	12.5 mg	0.27 lei	196.56 lei (0.27x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SANDOZ	HEXAL AG - GERMANIA	12.5 mg	0.19 lei	138,32 lei (0.19x2x7x52)

Tabel 3: Medicamentele utilizate pentru compararea costului anual al tratamentului cu Carivalan – Carvedilol 25 mg:

DCI	DC	Firma	Conc./UT	Pret maximal cu TVA/UT	Costul anual al terapiei
Carvedilol	CARVEDILOL AUROBINDO	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	25 mg	0.29 lei	211.12 lei (0.29x2x7x52)

		- MALTA			
Carvedilol	CARVEDILOL LPH	LABORMED PHARMA SA - ROMANIA	25 mg	0.63 lei	458.64 lei (0.63x2x7x52)
Carvedilol	GLADYCOR 25 mg	ANTIBIOTICE SA - ROMANIA	25 mg	0.55 lei	400.40 lei (0.55x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SLAVIA	SLAVIA PHARM SRL - ROMANIA	25 mg	0.57 lei	414.96 lei (0.57x2x7x52)
Carvedilol	DILATREND® 25 mg	ROCHE ROMANIA SRL - ROMANIA	25 mg	0.41 lei	298.48 lei (0.41x2x7x52)
Carvedilol	TALLITON R 25 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC - UNGARIA	25 mg	0.55 lei	400.40 lei (0.55x2x7x52)
Carvedilol	CORYOL	KRKA D.D. - SLOVENIA	25 mg	0.37 lei	269.36 lei (0.37x2x7x52)
Carvedilol	CARVEDILOL SANDOZ	HEXAL AG - GERMANIA	25 mg	0.33 lei	240.24 lei (0.33x2x7x52)

Tabel 4: Medicamentele utilizate pentru compararea costului anual al tratamentului cu Carivalan – Ivabradina 5 mg:

DCI	DC	Firma	Conc./UT	Pret maximal cu TVA/UT	Costul anual al terapiei
IVABRADINUM	CORLENTOR	LES LABORATOIRES SERVIER - FRANŢA	5 mg	1.88 lei	1368.64 (1.88x2x7x52)
IVABRADINUM	BIXEBRA	KRKA DD NOVO MESTO - SLOVENIA	5 mg	1.38 lei	1004.64 (1.38x2x7x52)
IVABRADINUM	FELOCORD	TERAPIA SA - ROMÂNIA	5 mg	1.38 lei	1004.64 (1.38x2x7x52)
IVABRADINUM	IVABRADINA ACCORD	ACCORD HEALTHCARE LIMITED - MAREA BRITANIE	5 mg	2.70 lei	1965.6 (2.70x2x7x52)

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel 5: Medicamentele utilizate pentru compararea costului anual al tratamentului cu Carivalan – Ivabradina 7,5 mg:

DCI	DC	Firma	Conc./UT	Pret maximal cu TVA/UT	Costul anual al terapiei
IVABRADINUM	CORLENTOR	LES LABORATOIRES SERVIER - FRANŢA	7,5 mg	1.88 lei	1368.64 (1.88x2x7x52)
IVABRADINUM	BIXEBRA	KRKA DD NOVO MESTO - SLOVENIA	7,5 mg	1.74 lei	1266.72 (1.74x2x7x52)
IVABRADINUM	FELOCORD	TERAPIA SA - ROMÂNIA	7,5 mg	1.74 lei	1266.72 (1.74x2x7x52)
IVABRADINUM	IVABRADINA ACCORD	ACCORD HEALTHCARE LIMITED - MAREA BRITANIE	7,5 mg	2.61 lei	1900.08 (2.61x2x7x52)
IVABRADINUM	IVABRADINA AUROBINDO 7.5 mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA SRL - ROMANIA	7.5 mg	1.77 lei	1288.56 (1.77x2x7x52)

Conform Ordinului ministrului sănătății cu nr. 861 din iulie 2014 actualizat: *„ În cazul combinaţiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)* sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinaţiei. Combinaţia se va introduce în Listă numai în condiţia în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat. (…) Costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. Costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeaşi concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru componentele combinaţiei fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici preţuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării*"

Conform Ordinului ministrului sănătății cu nr. 1468 din noiembrie 2018 actualizat medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației evaluate care au preţul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic sunt:

1. Talliton 6,25 Mg (DCI Carvedilolum) comercializat in cutie x 1 flacon din sticlă brună x 30 comprimate, cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.30 lei.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

2. Carvedilol Sandoz 12.5 mg comercializat in cutie x 3 blistere PVC-PVDC/Al x 10 comprimate , cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 8.77lei.
3. Carvedilol Aurobindo 25 mg comercializat in cutie x blistere PVC-PE-PVDC/Al x 28 comprimate filmate, cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 8.12lei.
4. Felocord TERAPIA SA – ROMÂNIA 5 mg comercializat in cutie cu blist. tip calendar OPA-Al-PVC/Al x 56 comprimate filmate cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 77.66 lei.
5. Felocord TERAPIA SA – ROMÂNIA 7,5 mg comercializat in cutie cu blist. tip calendar OPA-Al-PVC/Al x 56 comprimate filmate cu un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 97.88 lei.

Indicațiile menționate în RCP Talliton 6,25 mg sunt: „Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale. Tratamentul anginei pectorale cronice stabile. Tratamentul insuficienţei cardiace cronice”.

Indicațiile menționate în RCP Carvedilol Aurobindo 25 mg sunt: „Hipertensiune arterială esenţială. Angină pectorală cronică stabilă. Tratament adjuvant în insuficienţa cardiacă stabilă cronică, moderată până la severă”.

Indicațiile menționate în RCP Felocord TERAPIA SA sunt :

- „la adulţi care au intoleranţă sau contraindicaţie la beta-blocante
- în asociere cu beta-blocante la pacienţi insuficient controlaţi cu o doză optimă de beta-blocant.

În Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, cele 3 DCI aferente monocomponentelor combinației evaluate sunt incluse:

- Carvedilolum - sublista A, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din preţul de referinţă, pozitia 47 si in sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, Secţiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă, in G1 Insuficienţa cardiacă cronică (clasa III sau IV NYHA), poziția 9.
- Ivabradinum**- SUBLISTA B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă, pozitia 27.

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/5 mg /UT este 2.028 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/5 mg este de **1476.38** lei (2.028x2x7x52).
Cost terapie asociata este **1137.13** lei (0.176x2x7x52+1.386x2x7x52).

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/7,5 mg; /UT este 2.028 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 6,25 mg/7,5 mg este de **1476.38** lei (2.028x2x7x52).
Cost terapie asociata este de **1399.94 (**0.176x2x7x52+1.747x2x7x52).

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 12,5 mg/5 mg /UT este 2.098 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 12,5 mg/5 mg este de **1527.34** lei (2.098x2x7x52).
Cost terapie asociata este de **1221.57** lei **(**0.292x2x7x52+1.386x2x7x52).

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 12,5 mg/7,5 mg /UT este 2.098 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 12,5 mg/7,5 mg este de **1527.34** lei (2.098x2x7x52).
Cost terapie asociata este de **1484.38** lei **(**0.292x2x7x52+1.747x2x7x52).

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 25 mg/5 mg /UT este 2.129 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 25 mg/5 mg este de **1549.91** lei (2.129x2x7x52).
Cost terapie asociata este de **1220.12** lei **(**0.29x2x7x52+1.386x2x7x52).

Cost terapie combinata Carivalan comprimate filmate 25 mg/7,5 mg /UT este 2.129 lei. Costul terapiei/ an cu Carivalan comprimate filmate 25 mg/7,5 mg este de **1549.91** lei (2.129x2x7x52).
Cost terapie asociata este de **1482.93** lei **(**0.29x2x7x52+1.747x2x7x52).

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al terapiei cu Carivalan comprimate filmate **mai mare** față de costurile luate separat pentru componentele combinației. Prin urmare, **nu sunt întrunite condițiile admiterii tehnologiei evaluate 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.

Data finalizării dosar: 16.10.2019

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu