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: SEMAGLUTIDUM

INDICAȚIE: ***indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice • în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat***

Data depunerii dosarului	**10.07.2020**
Numărul dosarului	**11194**

Adaugarea unei noi forme farmaceutice

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: Semaglutidum

1.2.1 DC: Rybelsus 3 mg comprimate

1.2.2. DC: Rybelsus 7 mg comprimate

1.2.3. DC: Rybelsus 14 mg comprimate

1.3. Cod ATC: A10BJ06

1.4. Data primei autorizări: 3 aprilie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Novo Nordisk A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: cunoscuta

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**comprimat**
Concentraţii	**3 mg, 7 mg și 14 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**cutie cu blist. Al/Al x 30 comprimate**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru toate cele 3 concentrații	**598,59 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**19,95 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP aferent DC: Rybelsus 3 mg comprimate, Rybelsus 7 mg comprimate și Rybelsus 14 mg comprimate

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Rybelsus este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice • în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.	Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun. Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

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. PRECIZĂRI DETM

În Hotărârea Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, actualizat, cu* ultima completare din data de 31.08.2020, medicamentul cu DCI Semaglutidum este inclus în P5: Programul naţional de diabet zaharat, din cadrul Secţiunii C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc*,, din sublista C aferentă ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,, pozitia 43.*

Conform O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 27.05.2020 medicamentul cu DCI Semaglutidum este rambursat, în acord cu prevederile menționate în protocolul de prescriere :

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 297 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM*)

**) Introdus prin O. nr. 866/649/2020 de la data de 1 iunie 2020.*

I. Indicaţii şi criterii de includere în tratamentul specific:

Semaglutidum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă şi exerciţii fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Asocierile de medicamente antidiabetice sunt:

- *semaglutidum (scheme terapeutice 1 şi 2) + metforminum*
- *semaglutidum (scheme terapeutice 1 şi 2) + metforminum + sulfoniluree*
- *semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree*
- *semaglutidum (schema terapeutică 1) + metforminum + insulinum.*
- *semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum.*

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1 mg săptămânal semaglutidum ulterior

II. Doze şi mod de administrare

Doze

Doza iniţială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreţinere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin şi/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin şi/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se iniţiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariţiei hipoglicemiei.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil şi în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunţe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienţii îşi pot relua schema terapeutică obişnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a braţelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puţin 3 zile (> 72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

III. Criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, şi anume medicul diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte şi în baza parametrilor clinici şi paraclinici.

Eficienţa terapiei trebuie probată clinic: toleranţa individuală, semne şi simptome de reacţie alergică, evaluarea funcţiei renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situaţia clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale şi postprandiale în funcţie de fiecare caz în parte şi evaluarea HbA1c la iniţierea tratamentului, şi ulterior periodic, la 6 şi 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficienţa acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun şi postprandială (acolo unde este posibil şi a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menţinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic şi sunt de folos la obţinerea şi menţinerea echilibrului metabolic în ţintele propuse). La rezultate similare (în termenii ţintelor terapeutice şi ai calităţii vieţii pacientului) vor fi menţinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficienţă cât mai bun.

IV. Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină.

Nu există experienţă privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV NYHA şi, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la aceşti pacienţi.

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacţii adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt trataţi pacienţi cu disfuncţie renală, deoarece greaţa, vărsăturile şi diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcţia renală.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniştilor de receptor GLP-1. Pacienţii trebuie informaţi asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea

semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienţii cu antecedente de pancreatită se recomandă prudenţă.

Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la iniţierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină şi semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariţie a complicaţiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudenţă la utilizarea semaglutidum la pacienţii cu retinopatie diabetică trataţi cu insulină. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi trataţi în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătăţirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conţinutul de sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic "nu conţine sodiu".

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de vârstă. Experienţa terapeutică privind utilizarea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficienţă renală

La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienţi cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experienţa privind utilizarea semaglutidum la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi cu semaglutidum.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea semaglutidum la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori:

Iniţierea, monitorizarea şi continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum şi alţi medici specialişti cu competenţă/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare şi în baza protocolului terapeutic şi a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.

** Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului SEMAGLUTIDUM extins,,.*

Reamintim că medicamentul cu DCI Semaglutidum evaluat de către Direcția de Evaluare Tehnologii Medicale are denumirile comerciale: Ozempic 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, Ozempic 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut și Ozempic 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale[…] Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizeaza în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz,*

comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

2.1. Creare adresabilitate pacienți: pacienți pentru care este necesară continuarea tratamentului cu Semaglutida prin înlocuirea formei farmaceutice și concentrației aprobate inițial pentru compensare, respectiv comprimate şi creşterea complianţei şi aderenţei la tratament.

În prezent, odată cu intrarea în vigoare a Hotărârii de Guvern nr. 315/2020, Semaglutidum se gaseste în Lista în cadrul sublistei C, secţiunea C2, la punctul P5 în forma de administrare soluţie injectabilă în stilou injector preumplut. Cu toate acestea, modalitatea actuală de administrare a Semaglutidum prezintă anumite dificultăţi în ceea ce priveşte anumite grupe de pacienţi care, din motive obiective, nu pot beneficia de tratament din cauză că prezintă intoleranţă sau contraindicaţii la administrarea Semaglutidum prin injectare subcutanată.

2.2. Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Semaglutida este compensat în regim 100%, in P5: Programul National de Diabet Zaharat, pozitia 43.

2.3. Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Semaglutida si DC Rybelsus este rambursat în **4** state membre ale Uniunii Europene, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Danemarca, Letonia, Olanda si Suedia.

2.4. Analiza de impact financiar:

✶ **Costurile terapiei anuale cu Ozempic**

Conform OMS 861/2014 modificat si completat prin OMS 1353/30.07.2020, pentru calculul costurilor s-au luat in considerare preturile cu amanuntul maximale cu TVA publicate in CANAMED (OMS 1165/2020).

Medicamentul Ozempic 0,25 mg este condiționat în cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut + 4 ace x 0,25 mg semaglutidă având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 467,65 lei.

Medicamentul Ozempic 0,5 mg este condiționat în cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut + 4 ace x 0,25 mg semaglutidă având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 1.261,25 lei.

Medicamentul Ozempic 1 mg este condiționat în cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut + 4 ace x 0,25 mg semaglutidă având un preț cu amânuntul maximal cu TVA de 1.388,52 lei.

Utilizând schema terapeutică 0,25 mg/zi semaglutidă timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidă timp de 48 de saptămâni, costul anual al terapiei cu Ozempic este: **5.512,65 lei** (467,65 lei+ 4 X 1261,25 lei).

Utilizând schema terapeutică 0,25 mg/zi semaglutidă timp de 4 saptămâni + 0,5 mg/zi semaglutidă timp de 12 de saptămâni + 1 mg/zi semaglutidă timp de 36 săptămâni, costul anual al terapiei cu Ozempic este: **5.894,46 lei** (467,65 lei+ 1261,25 lei +3x 1388,52 lei).

✶ **Costurile terapiei anuale cu Rybelsus**

Conform RCP Rybelsus, doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun. Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată. Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Costul anual al terapiei cu Rybelsus este **7.281,75 lei** (19,95 x 365).

Conform legislației aflate în vigoare, modificată și completată prin O.M.S. nr. 1353/30.07.2020, *Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru,,.*

3. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, cu ultima completare din anul 2020, medicamentul cu DCI Semaglutidum **nu întrunește punctajul de includere în *Lista*** *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

Raport finalizat la data de 26.02.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU