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

INDICAŢIA: ***indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat***

Data depunerii dosarului	**16.08.2021**
Număr dosar	**14462**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional

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: Ozempic 0,25 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1.2.2. DC: Ozempic 0,5 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1.2.3. DC: Ozempic 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1.3. Cod ATC: A10BJ06
1.4. Data eliberării APP: 8 februarie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Novo Nordisk A/S, Danemarca
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**
Concentraţii	0,25 mg, 0,5 mg, 1mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului pentru Ozempic 0,25mg	Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut + 4 ace x 0,25 mg semaglutidă
Mărimea ambalajului pentru Ozempic 0,5mg	Cutie cu 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute + 12 ace x 0,5 mg semaglutidă
Mărimea ambalajului pentru Ozempic 1mg	Cutie cu 3 stilouri injectoare (penuri) preumplute + 12 ace x 1 mg semaglutidă

1.8. Preț conform CANAMED

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Ozempic 0,25 mg	**420,82 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Ozempic 0,25 mg	420,82 lei
Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Ozempic 0,5 mg	1245,38 **lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Ozempic 0,5 mg	415,12 lei
Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Ozempic 1 mg	**1245,38 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Ozempic 1 mg	415,12 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Ozempic

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
Ozempic este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în	Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidă, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută	Nu este menționată.

asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat	la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână. După cel puțin 4 săptămâni de tratament cu o doză de 0,5 mg o dată pe săptămână, doza poate fi crescută la 1 mg, o dată pe săptămână, pentru a realiza un control glicemic mai bun. Doza de semaglutidă 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.	

Alte informații din RCP Ozempic:
Grupe speciale de pacienți
Vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥75 de ani este limitată.
Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutida nu este recomandată pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.
Insuficiență hepatică
La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidă.
Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea semaglutidei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 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*, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul cu DCI Semaglutidum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P5: Programul naţional de diabet zaharat,Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 43.

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

I. Indicaţii şicriterii de includere în tratamentul specific:

Semaglutidumeste 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(schemele terapeutice 1 şi 2) + metforminum
• semaglutidum(schemele 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 semaglutidumtimp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidumulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidumtimp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidumtimp de 12 săptămâni + 1 mg/săptămânal semaglutidumulterior

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 semaglutidum0,25 mg nu reprezintă o doză de întreţinere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

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

Când se adaugă semaglutidumla 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 semaglutidumîn 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

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

Semaglutidumse injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a braţelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidumnu 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 cazîn 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 cazîn 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 costeficienţa cât mai bun.

IV. Contraindicaţi

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizar*(Erată G&G: utilizare)*

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

Nu există experienţă privind utilizarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă clasa IV NYHA şi, de aceea, semaglutidumnu 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 semaglutidumtrebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidumnu trebuie reluată. La pacienţii cu antecedente de pancreatită se recomandă prudenţă.

Hipoglicemie

Pacienţii trataţi cu semaglutidumîn 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 semaglutidums-a observat un risc crescut de apariţie a complicaţiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudenţă la utilizarea semaglutidumla 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 semaglutidumla pacienţii cu insuficienţă renală severă este limitată. Semaglutidumnu 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 semaglutidumla pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată. Se recomandă prudenţă la tratarea acestor pacienţi cu semaglutidum.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea semaglutidumla 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 competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare cazîn parte.

VII. Prescriptori:

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, ***pentru un segment sau grup populaţional nou***/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Semaglutidum prin includerea unui grup populaţional nou, respectiv în asociere în dublă terapie cu iSGLT2, triplă terapie cu metformină și iSGLT2, dublă terapie cu insulina și triplă terapie cu metformină și insulină și pentru semaglutidum 1 mg, pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice.

2.1. Crearea adresabilității pacienți

1.Pacienții la care este necesară asocierea în dublă terapie cu iSGLT2;

2. Pacienții la care este necesară asocierea în triplă terapie cu metformină și iSGLT2;

Scopul tratamentului diabetului zaharat este reprezentat de prevenirea sau întârzierea complicațiilor și menținerea calității vieții persoanelor cu diabet, prin controlul glicemiilor și a riscului cardiovascular1. Diabetul zaharat tip 2 este o boală progresivă, de aceea majoritatea persoanelor cu diabet vor necesita, în timp, intensificarea tratamentului antihiperglicemiant cu scopul de a obține și de a menține controlul glicemic adecvat.

De asemenea, diabetul zaharat tip 2 conferă pacienților un risc substanțial privind dezvoltarea bolilor cardiovasculare aterosclerotice, iar majoritatea pacienților cu diabet zaharat au factori de risc adiționali precum: hipertensiune, dislipidemie, obezitate, inactivitate fizică, boală cronică de rinichi.

Cele mai importante asociații profesionale, precum American Diabetes Association (ADA)2, European Association for Study of Diabetes (EASD) și American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomandă utilizarea combinațiilor de agenți antihiperglicemianți cu mecanisme de acțiune complementare, atunci când este necesară intensificarea tratamentului persoanelor cu diabet zaharat tip 2.

Agoniștii de receptor al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (AR GLP1), clasă din care face parte și semaglutida (substanța activă a medicamentului Ozempic®), și inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu- glucoză (inhibitori de SGLT2) reprezintă două clase de medicamente antihiperglicemiante care, investigate separat, au demonstrat îmbunătățirea controlului glicemic.

Ambele clase au demonstrat și beneficii suplimentare, dincolo de obținerea și menținerea controlului glicemic, precum: reduceri ponderale, reduceri ale tensiunii arteriale, risc scăzut de hipoglicemie, iar profilul de siguranță este considerat favorabil pentru tratamentul persoanelor cu diabet zaharat tip 2.

Atât ADA, cât și EASD recomandă AR GLP-1 ca terapie injectabilă de preferat pentru persoanele cu diabet zaharat tip 2 și control glicemic neadecvat. Această clasă de medicamente determină scăderea glicemiei prin stimularea secreției de insulină dependentă de glucoză și prin inhibiția secreției de glucagon de la nivelul celulelor pancreatice. În contrast, inhibitorii de SGLT2 au un mecanism de acțiune independent de secreția de insulină, aceștia determinând scăderea glicemiei prin excreția glucozei la nivel renal.

Astfel, din punct de vedere al mecanismul de acțiune antihiperglicemiantă, cele două clase de medicamente sunt complementare.

Atât AR GLP-1, cât și inhibitorii co-transportorului 2 de sodiu- glucoză, investigați separat în cadrul studiilor de siguranță cardiovasculară, au demonstrat reduceri semnificative ale riscului cardiovascular, exprimat prin obiectivul compus 3-MACE - “Major Adverse Cardiovascular Events” (evenimente adverse cardiovasculare majore) -

constituit din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal sau accidentul vascular cerebral non-fatal.

Aceste efecte au fost însoțite și de posibile beneficii renale, exprimate prin reduceri ale debutului macroalbuminuriei persistente, reduceri ale dublării persistente a valorii creatininei serice și încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi.

Diferențele dintre mecanismele de acțiune ale AR GLP-1 și inhibitorilor de SGLT2 se manifestă și din perspectiva efectelor de reducere a evenimentelor cardiovasculare diferite. O meta-analiză care a investigat efectele cardiovasculare ale agoniștilor de receptor de GLP-1 și a însumat un număr de 56004 subiecți, a demonstrat că tratamentul cu AR GLP-1 a redus evenimentele cardiovasculare majore (EACM) și mortalitatea de orice cauză cu 12% (RH 0,88; 95% IC 0,82–0,94 pentru EACM și 95% IC 0,83–0,95 pentru mortalitatea de orice cauză). AR GLP-1 au demonstrat un efect semnificativ de scădere a riscului de accident vascular cerebral de 13%, (RH 0,87; 95% IC 0,78–0,98), în timp ce efectul de scădere a riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace a fost de doar 9% (RH 0, 91, 95% IC 0,83–0,99).

În cadrul studiului de evaluare a siguranței cardiovasculare SUSTAIN 6, semaglutida a demonstrat o reducere relativă cu 26% (RH 0,74 95% IC 0,58 – 0,95; p=0,02) a riscului de evenimente cardiovasculare majore (EACM). Până în prezent, acesta este cea mai mare reducere relativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore obținute cu un reprezentant al clasei AR GLP. Principalul contributor al acestei reduceri relative a fost efectul semnificativ de reducere a riscului de accident vascular cerebral non-fatal cu 39% (RH 0,61, 95% IC 0,38 – 0,99), însă efectul semaglutidei asupra spitalizării din cauza insuficienței cardiace a fost nesemnificativ (HR 1,11 IC 0,77 – 1,61 p=0,57) .

În contrast, inhibitorii de SGLT2 au un efect nesemnificativ asupra riscului de accident vascular cerebral, dar au demonstrat un efect robust de reducere a riscului de spitalizare din cauza insuficienței cardiace cu 29% (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,82) în cazul pacienților cu diabet zaharat și boli cardiovasculare aterosclerotice și cu 36% (HR 0,64, IC 0,48 – 0,85), în cazul pacienților cu diabet zaharat și fără boli cardiovasculare aterosclerotice, dar cu factori de risc cardiovascular.

Beneficiile cardiovasculare ale AR GLP-1 pot fi atribuite efectelor antiaterosclerotice, explicate parțial prin scăderea ponderală și scăderea LDL colesterolului, dar și prin mecanisme care implică reducerea procesului inflamator, în timp ce beneficiile cardiovasculare ale inhibitorilor de SGLT2 pot fi atribuite glicozuriei, asociate cu reducerea volumului plasmatic datorate eliminării de sodiu. Așadar, cele două clase sunt complementare și din perspectiva mecanismelor de protecție cardiovasculară. Având în vedere complementaritatea mecanismelor de acțiune și a efectelor cardiovasculare, asocierea celor două clase este recomandată de ghidurile internaționale de tratament al diabetului zaharat tip 2 .

Semaglutida injectabilă are cea mai mare potență antihiperglicemiantă dintre toți AR GLP-115, iar eficacitatea și siguranța semaglutidei au fost investigate în cadrul programului de studii clinice SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), cuprinzând peste 7000 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, în studiile de faza III (SUSTAIN 1 – SUSTAIN 6) și aproximativ 3000 de pacienți în studiile de fază IIIb (SUSTAIN 7 – SUSTAIN 10). Pacienții incluși în programul SUSTAIN au avut caracteristici reprezentative pentru a permite evaluarea semaglutidei pe un spectru larg al evoluției diabetului zaharat. Din perspectiva eficacității privind controlul glicemic și controlul ponderal, semaglutida este superioară tuturor comparatorilor, (sitagliptin, canagliflozin, insulina glarigin u100), inclusiv comparatorilor din clasa AR GLP-1 (exenatida cu durată lungă de acțiune, liraglutida și dulaglutida).

Asocierea dintre semaglutidă și inhibitorii de SGLT2 a fost investigată în cadrul studiului de fază IIIb SUSTAIN 9. Acest studiu dublu-orb, controlat cu placebo, a avut o durata de 30 de săptămâni și evaluat eficacitatea și siguranța semaglutidei administrate pacienților cu diabet zaharat tip 2, necontrolați prin tratamentul cu inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (dapagliflozin, empagliflozin, canagliflozin) cu sau fără metformin sau sulfoniluree. Inițierea tratamentului cu semaglutidă s-a realizat cu doza de 0,25 mg. După patru săptamâni, doza a fost crescută la 0,5 mg și după încă patru săptămâni, doza a fost crescută la 1 mg. La finalul celor 30 de săptămâni de studiu, subiecții din lotul în care s-a administrat semaglutidă au avut scăderi medii ale HbA1c de 1,5%, iar subiecții din lotul comparativ au avut scăderi medii ale HbA1c de 0,1%. Diferența estimată dintre brațe privind scăderile HbA1c a fost de – 1, 42% (95% IC 1,61 – 1,24, $p < 0,0001$), în favoarea semaglutidei. O proporție semnificativ mai mare a pacienților din lotul de tratament cu semaglutidă au atins atât ținta de HbA1c < 7% (78,7% dintre pacienții tratați cu semaglutidă vs 18,7% dintre pacienții din lotul control, $p < 0,0001$) , cât și ținta de HbA1c ≤ 6,5% (56,1% dintre pacienții tratați cu semaglutidă vs 3,9% dintre pacienții din lotul control, $p < 0,0001$).

Pacienții tratați cu semaglutidă au avut și scăderi ponderale semnificative, în comparație cu pacienții din lotul control. Astfel, la finalul studiului pacienții tratați cu semaglutidă au înregistrat o scădere ponderală medie de 4,78 kg (DS 0,32), semnificativ mai mare în comparație cu scăderea ponderală medie în rândul pacienților din lotul control (0,9 kg, DS 0,31), iar diferența din brațe a fost de -3,81 kg, in favoarea semaglutidei (IC 4,70 – 2, 93; p< 1% și scăderi ponderale de cel puțin 3%, 5% sau 10%, în comparație cu lotul control. În plus, pacienții tratați cu semaglutidă au avut și scăderi favorabile ale tensiunii arteriale sistolice și a LDL colesterolului.

Studiul SUSTAIN 9 a demonstrat că prin adăugarea semaglutidei la tratamenul pre-existent cu inhibitori de SGLT2 se obțin îmbunătățiri ale controlului glicemic si reduceri ponderale semnificative atât statistic, cât și clinic. Tratamentul cu semaglutidă asociat inhibitorilor de SGLT2 a fost bine tolerat, frecvența reacțiilor adverse severe a fost redusă, iar profilul de siguranță al semaglutidei este specific clasei AR GLP-1. Cele mai frecvente reacții adeverse la tratamentul cu semaglutidă au fost cele gastro-intestinale, iar intensitatea aceastora a fost ușoară sau moderată. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost observate cel mai frecvent în perioada de titrare a semaglutidei, fapt cunoscut și din datele furnizate de celelalte studii din programul de cercetare a semaglutidei.

Având în vedere mecanismele de acțiune complementare și beneficiile obținute, atât din perspectiva obținerii și menținerii controlului glicemic, asociat scăderii ponderale și riscului redus de hipoglicemie, cât și din perspectiva scăderii riscului de evenimente cardiovasculare, asocierea dintre semaglutida injectabilă și inhibitorii de SGLT 2, cu sau fără metformin, va crește semnificativ adresabilitatea tratamentelor inovatoare în rândul persoanelor cu diabet zaharat și va crea o nouă strategie terapeutică de optimizare a tratamentului pacienților cu diabet zaharat tip 2.

3. Pacienții la care este necesară asocierea în dublă terapie cu insulina;

4. Pacienții la care este necesară asocierea în triplă terapie cu metformină și insulină și pentru semaglutidum 1 mg.

Diabetul zaharat tip 2 este o boală cronică, progresivă și asociată cu multiple complicații microvasculare și macrovasculare care determină creșterea morbidității și a mortalității în rândul persoanelor cu diabet. Controlul glicemic este fundamental pentru managementul diabetului zaharat tip 2 și este evaluat prin determinarea valorilor HbA1c și a monitorizării glicemice continue. De asemenea, HbA1c este principalul parametru utilizat în studiile clinice pentru determinarea efectelor benefice ale controlului glicemic asociat medicamentelor investigate. Pentru majoritatea persoanelor cu diabet, ghidul ADA recomandă valori ale HbA1c < 7%, însă pe baza judecății clinice a medicului și a preferinței pacientului, se poate opta pentru o țintă a HbA1c mai stringetă, în condițiile în care acest obiectiv poate fi atins în condiții de siguranță, fără hipoglicemii sau alte reacții adverse ale tratamentului.

Deși ghidurile internaționale de tratament al diabetului zaharat tip 2 prezintă recomandări clare privind modul în care se obține și se menține controlul glicemic, managementul persoanelor cu diabet necesită adesea strategii terapeutice individualizate. Din cauza caracterului progresiv al bolii, persoanele cu diabet zaharat care urmează tratament cu insulină bazală cu sau fără metformină necesită intensificarea tratamentului pentru a reduce riscul de complicații. Într-adevăr, studiile arată că majoritatea pacienților cu diabet zaharat tip 2 care urmează tratament cu insulină bazală cu sau fără metformină nu obțin controlul glicemic adecvat nici în primele 3 luni și nici după doi ani de la inițierea tratamentului cu insulină bazală. În Europa și în Statele Unite ale Americii s-a observat că 79,1% dintre pacienții inițiați cu insulină bazală cu sau fără metformină nu au obținut controlul glicemic adecvat după 3 luni de la inițiere și 72,2% dintre pacienții inițiați cu insulină bazală nu au obținut controlul glicemic adecvat după doi ani de la inițere. Pentru pacienții care urmează tratament cu insulină bazală și care nu au obținut un control glicemic adecvat, opțiunile terapeutice recomandate de ghidurile internaționale de tratament includ intensificarea tratamentului prin adăugarea antidiabeticelor orale, a unui agonist de receptor al 10 din 15 peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (AR GLP-1) sau a unei insuline rapide.

AR GLP-1 sunt agenți antihiperglicemianți recunoscuți de ghidurile internaționale de tratament al diabetului zaharat, pentru efectul antihiperglicemiant, efectul de scădere ponderală, riscul scăzut de hipoglicemii și nu în ultimul rând, pentru efectele favorabile la nivelul sistemului cardiovascular. Adițional, utilizarea agoniștilor

receptorului peptidei 1 asemănătoare glucagonului prezintă beneficii și din perspective fiziopatologice: această clasă de medicamente acționează printr-un mecanism de scădere a glicemiei dependent de glucoză și reprezintă una dintre cele mai eficace clase de agenți antihiperglicemianți, adresând atât rezistența la insulină, cât și secreția excesivă de glucagon, combătând în acest mod componentele fiziopatologice multiple ale diabetului zaharat tip 2. De asemenea, AR GLP-1 au si efecte antiaterosclerotice, explicate parțial prin scăderea ponderală și scăderea LDL colesterolului, dar și prin mecanisme care implică reducerea procesului inflamator.

Având în vedere mecanismul de acțiune, AR GLP-1 pot completa tratamentul cu insulină bazală pentru managementul controlului glicemic, fără a crește riscurile de hipoglicemie și creștere în greutate asociate cu adăugarea insulinei rapide10. Tratamentul antihiperglicemiant constituit din insulină bazală si un AR GLP-1 poate permite atingerea obiectivelor terapiei anti-diabetice: control glicemic robust asociat cu protecție cardiovasculară, fără creșterea în greutate și fără creșterea riscului de hipoglicemie .

Tratamentul antihiperglicemiant combinat, format din insulină bazală cu sau fără metformină și AR GLP-1 are o eficacitate mai mare, în comparație cu alte regimuri terapeutice13. În plus, AR GLP-1 au demonstrat reduceri semnificative ale riscului cardiovascular, exprimat prin obiectivul compus 3-MACE - “Major Adverse Cardiovascular Events” (evenimente adverse cardiovasculare majore) - constituit din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal sau accidentul vascular cerebral non-fatal14. Aceste efecte au fost însoțite și de posibile beneficii renale, exprimate prin reduceri ale debutului macroalbuminuriei persistente, reduceri ale dublării persistente a valorii creatininei serice și încetinirea progresiei bolii cronice de rinichi.

O meta-analiză care a investigat efectele cardiovasculare ale agoniștilor de receptor de GLP-1 și a însumat un număr de 56004 subiecți, a demonstrat că tratamentul cu AR GLP-1 a redus evenimentele cardiovasculare majore (EACM) și mortalitatea de orice cauză cu 12% (RH 0,88; 95% IC 0,82–0,94 pentru EACM și 95% IC 0,83–0,95 pentru mortalitatea de orice cauză). AR GLP-1 au demonstrat un efect 11 din 15 semnificativ de scădere a riscului de accident vascular celrebral de 13%, (RH 0,87; 95% IC 0,78–0,98)14. Semaglutida injectabilă are cea mai mare potență antihiperglicemiantă dintre toți AR GLP-1, iar eficacitatea și siguranța semaglutidei au fost investigate în cadrul programului de studii clinice SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), cuprinzând peste 7000 de pacienți cu diabet zaharat tip 2, în studiile de faza III (SUSTAIN 1 – SUSTAIN 6) și aproximativ 3000 de pacienți în studiile de fază IIIb (SUSTAIN 7 – SUSTAIN 10). Pacienții incluși în programul SUSTAIN au avut caracteristici reprezentative pentru a permite evaluarea semaglutidei pe un spectru larg al evoluției diabetului zaharat. Din perspectiva eficacității privind controlul glicemic și controlul ponderal, semaglutida este superioară tuturor comparatorilor, (sitagliptin, canagliflozin, insulina glarigin u100), inclusiv comparatorilor din clasa AR GLP-1 (exenatida cu durată lungă de acțiune, liraglutida și dulaglutida).

În cadrul studiului de evaluare a siguranței cardiovasculare SUSTAIN 6, semaglutida a demonstrat o reducere relativă cu 26% (RH 0,74 95% IC 0,58 – 0,95; p=0,02) a riscului de evenimente cardiovasculare majore (EACM). Până

în prezent, acesta este cea mai mare reducere relativă a riscului de evenimente cardiovasculare majore obținute cu un reprezentant al clasei AR GLP. Principalul contributor al acestei reduceri relative a fost efectul semnificativ de reducere a riscului de accident vascular cerebral non-fatal cu 39% (RH 0,61, 95% IC 0,38 – 0,99)18. Asocierea dintre semaglutidă și insulina bazală cu sau fără metformină a fost investigată în cadrul studiului de faza IIIa, SUSTAIN 5. Acesta a fost un studiu dubluorb, controlat cu placebo, cu o durată de 30 de săptămâni și a inclus 397 pacienți controlați necorespunzător cu insulină bazală (insulină glargin, insulină detemir, insulină degludec si insulină NPH), cu sau fără metformin. Pacienții au fost randomizați pentru administrarea de semaglutidă în doză de 0,5 mg sau de 1 mg, o dată pe săptămână sau placebo. Inițierea tratamentului cu semaglutidă s-a realizat cu doza de 0,25 mg. Pentru pacienții din brațul care a investigat semaglutida în doză de 0,5 mg, creșterea dozei de semaglutidă de la 0,25 mg la 0,5 mg s-a realizat după 4 săptămâni. În cazul pacienților din brațul care a investigat semaglutida în doză de 1 mg, după patru săptamâni de la inițiere, doza a fost crescută la 0,5 mg și după încă patru săptămâni, doza a fost crescută la 1 mg.

La finalul celor 30 de săptămâni de studiu, valoarea medie a HbA1c obținute în rândul pacienților din brațul de tratament în care a fost administrată semaglutida în doză de 0,5 mg a fost de 6,9% și de 6,5% în brațul în care a fost administrată semaglutida în doza de 1 mg. Valorea medie a HbA1c obținute în rândul pacienților din brațul control a fost de 8,3%. Diferența dintre brațe privind scăderea HbA1c a fost de - 12 din 15 1,35% (95% IC 1,61 - 1,10; p < 0,0001) în favoarea semaglutidei în doză de 0,5 mg vs control și de -1,75% (95% IC 2,01- 1,50; p < 0,0001) în favoarea semaglutidei în doză de 1 mg vs control. Diferența numerică dintre brațele de studiu în care s-a administrat semaglutida a fost de -0,4%, în favoarea semaglutidei în doză de 1 mg, această valoare atingând pragul semnificației clinice, conform criteriilor Agenției Europene a Medicamentului.

Semnificativ mai mulți pacienți din brațele de tratament cu semaglutidă au obținut valori ale HbAc < 7%. Mai exact, 61% dintre pacienții tratați cu semaglutidă în doză de 0,5 mg și 79% dintre pacienții tratați cu semaglutidă în doză de 1 mg au obținut au obținut un control glicemic caracterizat prin valori ale HbA1c < 7%, în comparație cu doar 11% dintre pacienții din lotul control. Controlul glicemic stringent, definit prin valori ale HbA1c ≤ 6,5% a fost obținut de semnificativ mai mulți pacienți din brațele de tratament cu semaglutidă în doză de 0,5 mg (41%) și cu semaglutidă în doză de 1 mg (61%), în comparație cu doar 5% din pacienții din lotul control19. S-a mai observat o diferență numerică favorabilă tratamentului cu semaglutidă în doză de 1 mg, privind proporția pacienților care au obținut ținta de HbA1c, în comparație cu tratamentul cu semaglutidă în doză de 0,5 mg. Pacienții din brațul de tratament cu semaglutidă 1 mg au necesitat doze de insulină cu 15% mai mici la finalul studiului față de necesarul de insulină la baseline.

Controlul glicemic superior asociat tratamentului cu semaglutidă a fost însoțit și de scăderi ponderale semnificative, în comparație cu lotul control19. La finalul celor 30 de săptămâni de studiu, pacienții tratați cu semaglutidă în doză de 0,5 mg au înregistrat o scădere ponderală medie de 3,7 kg, iar cei tratați cu semglutidă în

doză de 1 mg au obținut o scădere medie de 6,4 kg. Scăderea ponderală medie a pacienților din lotul control a fost de 1,4 kg. 42% dintre pacienții tratați cu semaglutidă în doză de 0,5 mg, respectiv 66% dintre pacienții tratați din semaglutidă în doză de 1 mg au obțiunt scăderi ponderale ≥ 5% din greutate, în comparație cu doar 11% dintre pacienții din lotul control19. Iar 9%, respectiv 26% dintre pacienții tratați cu semaglutidă în doză de 0,5 mg, respectiv 1 mg au obținut scăderi ponderale ≥ 10% din greutate, spre deosebire de 3% din pacienții din lotul control.

Cele mai frecvente reacții adverse la tratamentul cu semaglutidă au fost reacțiile gastro-intestinale (greață, diaree, vărsături), iar intensitatea acestora a fost ușoară spre moderată. O meta-analiză care a inclus 8 studii clinice randomizate și controlate, a evaluat eficacitatea și siguranța reprezentanților clasei AR GLP-1 (exenatida cu durată lungă de acțiune, exenatida cu durată scurtă de acțiune, lixisenatida, dulaglutida, liraglutida, albiglutida și semaglutida injectabilă) adăugați la tratamentul pre-existent cu insulină bazală, cu și fără alte antidiabetice orale. Tratamentul cu semaglutidă în doză de 1 mg a fost superior tuturor comparatorilor, atât din perspectiva scăderilor relative ale HbA1c, a proporției de pacienți care au obțiunut ținta de HbA1c<7%, respective ≤6,5%, cât și din perspectiva scăderii ponderale.

Scăderile relative ale HbA1c asociate semaglutidei în doza de 1 mg au fost cuprinse între -0,88% (vs albiglutidă; 95% IC -1,30%; -0,47%) și -1,39% (vs lixisenatidă; 95% IC - 1,77%; - 1,01%), acestea atingând atât semnificația statistică, cât și semnificația clinică4, 20. Tratamentul cu semaglutidă în doză de 0,5 mg a fost asociat cu reduceri semnificativ mai mari ale HbA1c față de toți comparatorii, cu excepția liraglutidei. Scăderile relative obținute cu semaglutida în doză de 0,5 mg au fost cuprinse între - 0,48% (vs albiglutidă; 95% IC - 0,91%; - 0,06%) și - 0,99% (vs lixisenatidă; 95% IC - 1,38%; - 0,60%)4. Deși scăderile HbA1c obțiunute prin tratamentul cu semaglutidă în doză de 0,5 mg au fost superioare tuturor comparatorilor, cu excepția liraglutidei, scăderile ponderale obțiunute cu semaglutidă în doză de 0,5 mg au fost similare cu cele obținute de comparatori4. Autorii meta-analizei au concluzionat ca doza de 1 mg de semaglutidă, adăugată la tratamentul pre-existent cu insulină bazală, cu și fără alte medicamente antihiperglicemiante orale printre care și metformina, este cea mai eficace în obținerea controlului glicemic și a scăderii ponderale, indiferent de comparator.

2.2. Nivel de compensare actual pentru Semaglutidum

Indicaţia pentru DCI Semaglutidum: *Ozempic soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.* - a fost acordată în urma deciziei CE nr.(2019)3752/13.05.2019 pentru medicamentul Ozempic (DCI Semaglutidum).

DCI Semaglutidum 0,25 mg, 0.5 mg si 1 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut fiind inclus in Listă (prin completarea anexei la HG 720/2008 publicată în Monitorul Oficial nr. 294/25.03.2022), în Secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate

cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P.5: Programul naţional de diabet zaharat ,tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 45.

De asemenea, condițiile de prescriere a DCI compensat Semaglutidum sunt prevăzute prin Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice .

Indicația terapeutică conform protocolului terapeutic în prezent este:
Semaglutidum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții 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

3. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Semaglutidum, indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, este compensat în **22** țări din UE: Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

4.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Semaglutidum cu indicația *„ pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat", respectiv pentru schemele terapeutice: în dublă terapie cu iSGLT2, triplă terapie cu metformină și iSGLT2,*

dublă terapie cu insulina triplă terapie cu metformină și insulină și pentru semaglutidum 1 mg ” întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Semaglutidum cu adăugarea segmentului populațional în asociere în dublă terapie cu iSGLT2, triplă terapie cu metformină și iSGLT2, dublă terapie cu insulină , triplă terapie cu metformină și insulină și pentru semaglutidum 1 mg.

Raport finalizat la data de: 06.06.2022

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