



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: INSULINUM DEGLUDEC**

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT LA ADULȚI, ADOLESCENȚI ȘI COPII DE LA VÂRSTA DE 1 AN**

Data depunerii dosarului	09.10.2018
Număr dosar	29261

**PUNCTAJ: 70/55**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Insulinum degludec  
1.2. DC: Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș  
1.3 Cod ATC: A10AE06  
1.4. Data eliberării APP: 21 ianuarie 2013  
1.5. Deținătorul APP: NOVO NORDISK A/S DANEMARCA-reprezentată prin NOVO NORDISK FARMA SRL  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă (Penfil)
Concentrația	100 unități/ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 5 cartușe X 3ml de soluție în cartuș

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	292,71 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	58,54 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă este indicată în tratamentul diabetului zaharat la adulți, la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an. ✓ <b>La pacienții cu diabet de tip 2:</b> Tresiba poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.	<p>➤ <u>Inițierea tratamentului:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Pacienți cu diabet zaharat de tip 2 :</b> doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.</li><li>● <b>Pacienți cu diabet zaharat de tip 1:</b> Tresiba este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.</li></ul> <p>➤ <u>Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>● Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a</li></ul>	Nu se menționează.



<p>✓ <b>La pacienții cu diabet de tip 1:</b> Tresiba trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor.</p>	<p>momentul administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacienți cu diabet zaharat de tip 2</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus în doză unică, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Tresiba se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.</li><li>○ se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozei de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză la:<ul style="list-style-type: none"><li>- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba;</li><li>- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba.</li></ul></li></ul></li><li>• <b>Pacienți cu diabet zaharat de tip 1</b> - se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% pe baza dozelor anterioare de insulină bazală sau componentei bazale dintr-un tratament perfuzabil subcutanat cu insulină, cu ajustări individuale subsecvente ale dozei în funcție de răspunsul glicemic.</li></ul> <p>➤ <u>Utilizarea Tresiba în asociere cu agonști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• În cazul asocierii Tresiba la agonștii de receptor GLP-1 doza zilnică recomandată este de 10 unități și se ajustează apoi individual.</li><li>• În cazul asocierii agonștilor de receptor GLP-1 la Tresiba se recomandă reducerea dozei de Tresiba cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.</li></ul> <p>➤ Tresiba trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze în primul rând pe măsurătorile glicemiei</p>	
---	--	--



	efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.	
--	---	--

Potența analogilor de insulină, inclusiv a insulinei degludec, este exprimată în unități. O (1) unitate de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin (100 unități/ml) sau 1 unitate de insulină detemir.

- Pacienți vârstnici (cu vârstă de 65 de ani și peste): Tresiba poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.
- Insuficiență renală și hepatică: Tresiba poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.
- Copii și adolescenți: Nu există experiență clinică privind utilizarea acestui medicament la copii cu vârsta sub 1 an. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an. Când se trece de la insulina bazală la Tresiba, se va considera în mod individual reducerea dozei de insulină bazală și bolus în scopul scăderii riscului de hipoglicemie.

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru insulinum degludec este de 40 unități.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Autoritățile franceze competente au publicat două rapoarte de evaluare referitor la medicamentul cu DC Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș, după cum urmează:

Data	Referință	Indicație	SMR
<b>02.04.2014</b>	CT12822	Tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți.	<b>Important</b>
<b>05.09.2018</b>	CT16983	Tratamentul diabetului zaharat de tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an.	<b>Important</b>



Primul raport de evaluare a fost publicat pe site-ul oficial francez la data de 02 aprilie 2014. Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR )** adus de Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș este **important în tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți.**

- Tresiba nu aduce o îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V, inexistent ) comparativ cu analogii de insulină cu acțiune prelungită (LANTUS și LEVEMIR), în tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Tresiba în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 65%.

Experții au concluzionat că:

- **În diabetul de tip 1 la adulți, comparatorii relevanți** din punct de vedere clinic pentru insulina degludec (TRESIBA) sunt următorii:
  - insulinele utilizate ca insuline bazale într-un regim bazal-bolus sau într-un regim cu 2 până la 5 injecții pe zi (insulină NPH cu acțiune intermediară sau insulină glargin LANTUS, insulină detemir LEVEMIR), în asociere cu o insulină sau un analog cu acțiune rapidă sau ultrarapidă\*,
  - insulinele administrate ca insuline bazale prin intermediul unei pompe portabile sub-cutanate (insulină sau analog cu acțiune rapidă).
- **În diabetul de tip 2 la adulți, comparatorii relevanți** din punct de vedere clinic pentru insulina degludec sunt următorii:
  - în momentul instituirii insulino-terapiei: insulinele utilizate ca insuline bazale injectabile o dată pe zi (insulină NPH cu acțiune intermediară sau insulină glargine- LANTUS, insulină detemir -LEVEMIR) sau de două ori pe zi (LEVEMIR), și în asociere cu cel puțin un antidiabetic oral;
  - în momentul instituirii unei scheme intensificate de insulină:
    - insulinele utilizate ca insuline bazale într-un regim bazal-bolus (insulină NPH cu acțiune intermediară sau insulină glargine - LANTUS, insulină detemir - LEVEMIR), în asociere cu o insulină sau un analog cu acțiune rapidă sau ultrarapidă\*,
    - insulinele amestecate (sau pre-mixate) administrate în 1 până la 3 injecții pe zi.

\* Insulină NPH cu acțiune intermediară sau insulină detemir LEVEMIR.

### **Poziția în strategia terapeutică**

În diabetul de tip 1, TRESIBA poate fi utilizată ca insulină bazală într-un regim bazal-bolus (în asociere cu o insulină cu acțiune rapidă sau un analog cu acțiune rapidă), similar altor analogi cu durată de acțiune prelungită.

În diabetul de tip 2, TRESIBA, similar altor analogi cu acțiune prelungită, poate fi utilizată astfel:

- în momentul instituirii terapiei cu insulină, ca insulină bazală (în asociere cu unul sau mai multe medicamente antidiabetice orale)
- în momentul instituirii unui tratament intensificat cu insulină, ca insulină bazală într-un regim bazal-bolus (în asociere cu o insulină sau un analog cu acțiune rapidă sau ultrarapidă).

Atunci când administrarea dozei nu este posibilă la aceeași oră din zi, Tresiba oferă flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei.



### **Populația țintă**

Următorii pacienți sunt eligibili pentru insulino-terapie:

- toți pacienții cu diabet de tip 1 (DZ tip 1);
- anumiți pacienți cu diabet de tip 2 (DZ tip 2), în principal cei la care terapia triplă orală (metformină + sulfamidă hipoglicemiantă + alt ADO) a eșuat, precum și cei la care terapia dublă orală (metformină + sulfamidă hipoglicemiantă) a eșuat, cu o abatere de la obiectivul glicemic  $\geq 1\%$  HbA1c.

Populația țintă este reprezentată din suma pacienților diabetici deja tratați cu insulină (pacienți cu diabet de tip 1 și pacienți cu diabet de tip 2) și a pacienților cu diabet de tip 2 tratați doar cu ADO, neechilibrați și eligibili pentru insulino-terapie.

Au fost reținute următoarele ipoteze:

- 70% dintre pacienții cu DT2 tratați doar cu ADO, neechilibrați cu  $HbA1c \geq 8\%$  sunt eligibili pentru insulino-terapie (analiză de sensibilitate: limita inferioară 0%; limita superioară 95%);
- 10% dintre pacienții cu DT2 tratați doar cu ADO, neechilibrați cu  $7\% \leq HbA1c < 8\%$  sunt eligibili pentru insulino-terapie (analiză de sensibilitate: limita inferioară 0%; limita superioară 25%);

În total, populația țintă a Tresiba poate fi estimată la aprox. 810.000 de pacienți cu diabet (DZ tip 1 și DZ tip 2), adică suma dintre 620 000 de pacienți diabetici tratați deja cu insulină (din care 140 000 cu DZ tip 1 și 480 000 cu DZ tip 2) și 190 000 de pacienți cu DZ tip 2 tratați doar cu ADO, neechilibrați și eligibili pentru insulino-terapie, cu un interval de plauzibilitate cuprins între 620 000 de pacienți (limita inferioară) și 915 000 de pacienți (limita superioară).

Al doilea raport de evaluare a fost publicat pe site-ul oficial francez la data de 05 septembrie 2018. Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** adus de Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș este **important în tratamentul diabetului zaharat de tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an.**

- Tresiba nu aduce o îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V, inexistent) comparativ cu insulinum detemir, în tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Tresiba în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 65%.

**Populația țintă** a Tresiba, în această indicație, este reprezentată de adolescenți și copii cu diabet zaharat de tip 1 cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani care necesită tratament cu insulină și poate fi estimată la aproximativ 23.000 pacienți în Franța.

### **Poziția în strategia terapeutică**

Tresiba este un tratament de primă linie în diabetul de tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an, în asocieră cu o insulină cu acțiune rapidă sau cu un analog cu acțiune rapidă, ca parte a unei scheme bazal-bolus. Comisia a constat că nu există date disponibile din experiență clinică în ceea ce privește flexibilitatea administrării insulinei la copii și adolescenți.

În diabetul de tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an, **comparatorii relevanți** din punct de vedere clinic pentru insulina degludec (TRESIBA) sunt următorii: insulinele NPH cu acțiune intermediară -Insulatard 100 UI/ml NovoNordisk, Insuman Basal 100 UI/ml Sanofi, Umuline NPH 100 UI/ml Lilly, și analogii de insulină cu acțiune prelungită – Levemir



(Insulinum detemir) 100 U/ml NovoNordisk, Lantus (Insulinum glargin) 100 U/ml Sanofi, Abasaglar (Insulinum glargin) 100 U/ml Lilly.

## 2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate - NICE

Nu a fost publicat până în prezent de către National Institute for Health and Care Excellence raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI insulinum degludec.

## 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș a fost evaluată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (856/13) a fost publicat în data de 08 martie 2013.

Comitetul a concluzionat că:

- Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș nu este recomandată pentru utilizare la nivelul NHS Scoția în tratamentul diabetului zaharat la adulți.
- Insulina degludec nu este inferioară altor analogi de insulină cu acțiune prelungită pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 și 2, evaluată prin prisma valorilor de hemoglobina glicată (HbA1c) și este superioară unui inhibitor de dipeptidil peptidază-4 în diabetul zaharat de tip 2.
- Compania solicitantă nu a prezentat o analiză economică suficient de robustă pentru a obține aprobarea din partea SMC.

Experții au concluzionat că comparatorii relevanți pentru practica clinică din Scoția sunt alte insuline cu acțiune prelungită: insulină izofan (NPH), insulină detemir și insulină glargin.

Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș a fost reevaluată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți de către SMC, iar raportul a fost publicat în data de 07 februarie 2014. Comitetul a concluzionat că Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș nu este recomandată pentru utilizare la nivelul NHS Scoția în tratamentul diabetului zaharat la adulți.

Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș a fost reevaluată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți de către SMC, iar raportul a fost publicat în data de 08 iulie 2016.

Comitetul a concluzionat că:

- Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș este acceptată pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți.
- Trei studii de fază III la adulți cu diabet zaharat de tip 1 și cinci studii de fază III la adulți cu diabet zaharat de tip 2 au arătat non-inferioritatea insulinei degludec în raport cu alți analogi de insulină cu acțiune prelungită, evaluată prin măsurarea modificării mediane a valorii hemoglobinei glicate (HbA1c).
- Insulinum degludec este de asemenea indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adolescenți și copii cu vârsta peste 1 an. Deținătorul autorizației de punere pe piață nu a depus un dosar la SMC cu privire la această indicație, astfel că SMC nu poate recomanda utilizarea acestuia în acest scop la nivelul NHS Scoția.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Scoția sunt: Levemir (insulină detemir), Lantus (insulină glargin), Toujeo (insulină glargin), Abasaglar (insulină glargin).



## 2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul insulinum degludec a fost evaluat de către autoritățile competente din Germania, pe site-ul instituției germane (IQWiG) fiind publicate mai multe rapoarte de evaluare a medicamentului amintit:

- A14-13, datat 30 iulie 2014,
- A15-10, datat 28 mai 2015,
- A15-26, datat 7 august 2015 (supliment la Mandatul A15-10).

Medicamentul insulinum degludec are mai multe indicații terapeutice. Scopul primului raport de evaluare publicat (A14-13), modulul I, a fost de a determina beneficiul adițional al insulinum degludec în asociere cu o insulină cu acțiune scurtă/rapidă comparativ cu terapia comparatoare adecvată (ACT), insulina umană specificată de G-BA, la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 1.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de medicamentului insulinum degludec versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania pentru indicația terapeutică „diabet zaharat de tip 1” la adulți a indicat următoarele:

- Din datele prezentate nu s-a putut desprinde nicio dovadă cu privire la beneficiul adițional al insulinum degludec în indicația terapeutică „diabet zaharat de tip 1” comparativ cu ACT, specificată de G-BA. Prin urmare, nu există nici grupuri de pacienți care ar putea obține un beneficiu adițional important din punct de vedere terapeutic.
- Această evaluare diferă de cea a companiei, care a obținut o indicație privind un beneficiu adițional considerabil al insulinei degludec în combinație cu o insulină cu acțiune scurtă/rapidă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1.

Rezultatul evaluării beneficiului suplimentar al insulinum degludec comparativ cu ATC pentru indicația terapeutică „diabet zaharat de tip 1” este prezentat succint mai jos:

**Tabel 1: Insulina degludec (diabetul zaharat de tip 1): amploarea și probabilitatea beneficiului adițional**

Indicație terapeutică	Terapie comparatoare adecvată	Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional
Diabet zaharat de tip 1 la pacienții adulți	Insulină umană	Beneficiu adițional nedovedit

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezinta o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

Scopul modulului de evaluare II al raportului A14-13 a fost de a determina beneficiul adițional al insulinum degludec în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 în monoterapie, în asociere cu antidiabetice orale (ADO) și în asociere cu o insulină bolus.

Evaluarea a fost realizată separat pentru 3 sub-indicații, prin raportare la terapia comparatoare adecvată (ACT) specificată de G-BA.





**Tabel 2: Obiectul cercetării, sub-indicații și ACT privind insulium degludec pentru indicația „diabet de tip 2” evaluată în modulul de evaluare II:**

Obiectul cercetării <sup>a</sup>	Sub-indicație	ACT specificată de G-BA
A	Insulină degludec în monoterapie	Insulină umană
B	Insulină degludec + ADO <sup>b</sup>	Insulină umană + metformină (Notă: Dacă metformina nu este indicată conform RCP, se utilizează insulina umană ca opțiune de tratament).
C	Insulină degludec + insulină bolus ± ADO	Insulină umană ± metformină <sup>c</sup>

a: Denumirea corespunde codificării din dosarul companiei.

b: Mandatul stabilit de G-BA viza asocierea de insulium degludec cu unul sau mai multe alte antidiabetice (cu excepția insulinei). Potrivit statusului de aprobare valabil la momentul depunerii dosarului, această sub-indicație a fost limitată la asocierea insulium degludec cu ADO, în analogie cu abordarea companiei.

c: În general, nu este indicată administrarea suplimentară de metformină în combinație cu o insulină bolus (fără ADO) în contextul unui tratament convențional intensificat cu insulină.

ACT: terapie comparatoare adecvată; G-BA: Comisia Federală Mixtă; ADO: antidiabetice orale; RCP: Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Pentru diferitele sub-indicații ale insulinei degludec în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienții adulți, amploarea și probabilitatea beneficiului adițional comparativ cu ACT relevantă sunt sintetizate în tabelul de mai jos.

**Tabel 3: Insulina degludec (diabetul zaharat de tip 2): amploarea și probabilitatea beneficiului adițional**

Obiectul cercetării <sup>a</sup>	Sub-indicație	ACT	Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional
A	Insulină degludec în monoterapie	Insulină umană	Beneficiu adițional nedovedit
B	Insulină degludec + ADO <sup>b</sup>	Insulină umană + metformină (Notă: Dacă metformina nu este indicată conform RCP, se utilizează insulina umană ca opțiune de tratament).	Beneficiu adițional nedovedit
C	Insulină degludec + insulină bolus ± ADO	Insulină umană ± metformină <sup>c</sup>	Beneficiu adițional nedovedit

a: Denumirea corespunde codificării din dosarul companiei.

b: Mandatul stabilit de G-BA viza combinația de insulium degludec cu unul sau mai multe alte antidiabetice (cu excepția insulinei). Potrivit statusului de aprobare valabil la momentul depunerii dosarului, această sub-indicație a fost limitată la asocierea insulium degludec cu ADO, în analogie cu abordarea companiei.

c: În general, nu este indicată administrarea suplimentară de metformină în combinație cu o insulină bolus (fără ADO) în contextul unui tratament convențional intensificat cu insulină.

ACT: terapie comparatoare adecvată; G-BA: Comisia Federală Mixtă; ADO: antidiabetice orale; RCP: Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Această evaluare diferă de cea a companiei, care a pretins o indicație privind un beneficiu adițional



considerabil pentru sub-indicația insulinum degludec + ADO (obiectul cercetării B) și pentru sub-indicația insulinum degludec + insulină bolus ± ADO (obiectul cercetării C) în tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

G-BA decide cu privire la beneficiul adițional.

În cadrul raportului A15-10, modul I, medicamentul insulinum degludec a fost evaluat în vederea determinării beneficiului adițional al insulinei degludec în asociere cu o insulină cu acțiune scurtă/rapidă comparativ cu terapia comparatoare adecvată (ACT) la adolescenți și copii cu vârsta peste un an cu diabet zaharat de tip 1.

Evaluarea beneficiilor a comparat insulinum degludec în asociere cu o insulină cu acțiune scurtă/rapidă, pe de o parte, cu ACT, insulina umană specificată de G-BA. Această abordare diferă de cea a companiei, care a specificat analogii de insulină (insulină cu acțiune îndelungată + insulină bolus) ca terapie comparatoare.

Pe baza rezultatelor prezentate, amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al medicamentului insulinum degludec comparativ cu ATC pentru indicația terapeutică „diabet zaharat de tip 1” la adolescenți și copii cu vârsta peste un an sunt evaluate astfel:

- Per total, există doar un efect negativ la criteriul „evenimente adverse grave/severe” la sub-grupul de fete, cu probabilitatea „sugestie” și amploarea „majoră”. La fetele cu diabet zaharat de tip 1, aceasta sugerează un beneficiu mai redus al insulinei degludec comparativ cu ACT.
- La băieți nu există nici efecte pozitive și nici negative. Prin urmare, beneficiul adițional al insulinei degludec versus ACT la băieții cu diabet zaharat de tip 1 nu este dovedit.

**Tabel 4: Insulina degludec – amploarea și probabilitatea beneficiului adițional**

Indicație terapeutică	ACT	Sub-grup	Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional
Diabet zaharat de tip 1 la adolescenți și copii cu vârsta peste un an.	Insulină umană	Fete	Sugestie de beneficiu mai redus
		Băieți	Beneficiu adițional nedovedit
ACT: terapie comparatoare adecvată			

Acest rezultat diferă de cel al companiei, care a obținut o indicație privind un beneficiu adițional, cu amploarea „considerabilă” la adolescenți și copii cu vârsta peste un an cu diabet zaharat de tip 1.

Abordarea pentru formularea unei concluzii generale privind beneficiul adițional este o propunere a IQWiG. G-BA decide cu privire la beneficiul adițional.

În cadrul raportului A15-10, modul II, medicamentul insulinum degludec a fost evaluat în vederea determinării beneficiului adițional al insulinum degludec comparativ cu terapia comparatoare adecvată (ACT) la adolescenți și copii de peste un an cu diabet zaharat de tip 2.

Au rezultat două sub-indicații, pentru care G-BA a specificat următoarele ACT:

- în monoterapie: insulină umană
- în combinație cu alte antidiabetice: insulină umană + metformină.

G-BA a specificat mai detaliat ACT, în măsura în care evaluarea beneficiilor include și dovezi din studii în care au fost utilizați analogi de insulină, analizând în vederea aprobării dacă rezultatele studiilor cu analogi de insulină sunt transferabile insulinei umane. Evaluarea beneficiilor insulinei degludec la adolescenți și copii cu vârsta peste un an, cu diabet zaharat de tip 2, a fost efectuată pentru ambele sub-indicații comparativ cu ACT specificată de G-BA.



Deoarece compania nu a prezentat date pentru adolescenți și copii începând cu vârsta de 1 an cu diabet zaharat de tip 2, nu a fost dovedit un beneficiu adițional.

G-BA decide cu privire la beneficiul adițional.

## 2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul de evaluare bazată pe cost-eficacitate G-BA a DCI insulinum degludec este accesibil doar în limba germană.

Conform declarației depusă de firma Novo Nordisk Farma SRL privind rambursarea Tresiba în statele membre ale Uniunii Europene, medicamentul menționat nu a primit aviz pozitiv pentru compensare în Germania.

## 3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Insulinum degludec este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene: Bulgaria, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia și Suedia.

## 4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator relevant Levemir (DCI : insulina detemir), conform OMS 861/2014 actualizat. Acesta se regăsește pe Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2 (tratamentul ambulatoriu și spitalicesc), P5: Programul național de diabet zaharat, Tratamentul medicamentos al pacienților cu diabet zaharat.

Insulinum detemir respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind definiția comparatorului.

Conform O.M.S 487/2017, costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018.

### **Calculul costului terapiei cu DCI INSULINUM DEGLUDEC (DC TRESIBA)**

#### **Monoterapie**

##### **Insulinum degludec (DC TRESIBA)**

Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în cartuș (Novo Nordisk A/S-Danemarca) este comercializat în cutie cu 5 cartușe x 3 ml soluție injectabilă (un cartuș conține insulină degludec 300 unități în 3 ml soluție, 1 ml soluție conține insulină degludec\* 100 unități), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 292,71 lei (58,54 lei/cartuș).



Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru insulinum degludec este de 40 unități.

Conform RCP-ului, Tresiba este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei. La pacienții cu diabet de tip 2, acest medicament poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus. La pacienții cu diabet de tip 1, Tresiba trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor.

**Costul anual** al tratamentului cu **insulinum degudec**, luând în considerare doza zilnică medie de 40 U, este **2848,94 lei** (365 X 40 /300 X 58,54 ).

### **INSULINUM DETEMIR (DC LEVEMIR)**

**Levemir Penfil 100 U/ml, soluție injectabilă în cartuș (Novo Nordisk A/S-Danemarca)** este comercializat în cutie cu 5 cartușe x 3 ml soluție injectabilă (1 ml soluție conține insulină detemir\* 100 unități , 1 cartuș conține 3 ml echivalent cu 300 unități), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 279,04 lei (55,80 lei/cartuș).

Conform RCP, Levemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea, poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1. În situațiile în care Levemir este administrat în combinație cu medicamente antidiabetice orale sau este adăugat la agoniști de receptor GLP-1, se recomandă ca Levemir să fie administrat o dată pe zi, inițial într-o doză de 0,1 - 0,2 unități/kg sau de 10 unități la pacienți adulți. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, Levemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de Levemir trebuie ajustată individual.

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru insulinum detemir este de 40 unități.

**Costul anual** al tratamentului cu **insulinum detemir**, luând în considerare doza zilnică medie de 40 unități, este **2715,6 lei** (365 X 40/300 X 55,80).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că medicamentul evaluat determină un impact bugetar neutru (4,91%) față de comparator, medicamentul Tresiba fiind cu 4,91% mai scump față de Levemir.

### **Asociere cu ADO**

Conform CaNaMed prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic aferent medicamentului cu DCI metformin de concentrație 1000 mg este 4,95 lei (0,165 lei/cp). Acesta corespunde DC Metformin Aurobindo 1000 mg, medicament condiționat în cutie x blistere PVC/ Al x 30 comprimate filmate.

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru metformin este de 2 g.

**Costul anual** al tratamentului cu **metformin**, luând în considerare doza zilnică medie de 2 g, este **120, 45 lei** (365 X 2 X 0, 165).

Prin urmare,

- costul anual terapiei cu **insulinum degludec + metformin** este **2969,39 lei** (2848,94+ 120,45).
- costul anual al terapiei cu **insulinum detemir + metformin** este **2836,05 lei** (2715,6+ 120,45).



Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul terapiei insulinum degludec + metformin este mai mare cu 4,7 % comparativ cu prețul terapiei insulinum detemir + metformin, determinând un **impact bugetar neutru**.

#### **Asociere cu agonisti de receptor GLP-1**

**Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă în stilou injector (Sanofi-Aventis Groupe - Franța)** este comercializat în cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut x 3ml soluție (1x14 doze) (fiecare doză (0,2 ml) conține lixisenatidum 10 micrograme (μg)) care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 190,22 lei.

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru lixisenatidum este de 20 micrograme.

**Costul anual** al tratamentului cu **lixisenatidum**, luând în considerare doza zilnică medie de 20 micrograme, este **9918,61 lei** (365 X 20/140 X 190,22 ).

Prin urmare,

- costul anual terapiei cu **insulinum degludec + lixisenatidum** este **12767,55 lei** (2848,94+9918,61).
- costul anual al terapiei cu **insulinum detemir + lixisenatidum** este **12634,21 lei** (2715,6+9918,61).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul terapiei insulinum degludec + lixisenatidum este mai mare cu 1,05 % comparativ cu prețul terapiei insulinum detemir + lixisenatidum, determinând un **impact bugetar neutru**.

#### **Asociere cu insulină cu acțiune rapidă**

**Humalog 100 U/ml soluție injectabilă (Eli Lilly Nederland BV-Olanda)** este comercializat în cutie cu 5 cartușe x 3 ml soluție injectabilă (fiecare cartuș conține insulinum lispro 300 unități în 3 ml soluție), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA conform CaNaMed de 151,28 lei (30,25 lei/cartuș).

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru insulinum lispro este de 40 unități.

**Costul anual** al tratamentului cu **insulinum lispro**, luând în considerare doza zilnică medie de 40 unități, este **1472,16 lei** (365 X 40/300 X 30,25 ).

Prin urmare,

- costul anual terapiei cu **insulinum degludec + insulinum lispro** este **4321.1 lei** (2848,94+1472,16).
- costul anual al terapiei cu **insulinum detemir + insulinum lispro** este **4187.76 lei** (2715,6+1472,16).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii, se constată că prețul terapiei insulinum degludec + insulinum lispro este mai mare cu 3,18 % comparativ cu prețul terapiei insulinum detemir + insulinum lispro, determinând un **impact bugetar neutru**.

## **5. PUNCTAJ OBȚINUT**

<b>Criterii de evaluare</b>		<b>Punctaj</b>
1.	<b>ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
	<b>HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în următoarele indicații:</b>	
	• <b>Tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți.</b>	<b>15</b>
	• <b>Tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an</b>	<b>15</b>



<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. NICE - nu a fost publicat raportul	0
<b>2.2 SMC:</b>	15
<ul style="list-style-type: none"> <li>• recomandă rambursarea fără restricții față de RCP în tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nu recomandă rambursarea în tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an.</li> </ul>	0
<b>2.2. IQWIG</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adulți-beneficiu adițional nedovedit</li> <li>• Tratamentul diabetului zaharat tip 2 la adulți-beneficiu adițional nedovedit</li> </ul>	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an-beneficiu adițional nedovedit</li> <li>• Tratamentul diabetului zaharat tip 2 la adolescenți și copii de la 1 an-beneficiu adițional nedovedit</li> </ul>	0
2.3. G-BA – accesibil doar în limba germană, nu a primit aviz pozitiv pentru compensare în Germania	0
3. Statutul de compensare al DCI Insulinum degludec în statele membre ale UE – 18 țări	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
<b>Impact bugetar neutru față de comparator în monoterapie și pentru următoarele asocieri:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ insulinum degludec + metformin</li> <li>➤ insulinum degludec + lixisenatidum</li> <li>➤ insulinum degludec + insulinum lispro</li> </ul>	15
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TOTAL PUNCTAJ:</b> Tratamentul diabetului zaharat tip 1 și 2 la adulți</li> </ul>	70 puncte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TOTAL PUNCTAJ:</b> Tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an</li> </ul>	55 puncte

## 6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI insulinum degludec** pentru indicația: „ *tratamentul diabetului zaharat la adulți*„, **întreține punctajul de admitere 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.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI insulinum degludec** pentru indicația: „ *tratamentul diabetului zaharat tip 1 la adolescenți și copii de la 1 an* „, **nu întreține punctajul de admitere** 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.



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI insulinum degludec pentru indicația: „ *tratamentul diabetului zaharat la adulți* „.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

