



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LIRAGLUTIDUM

INDICAȚIA: DIABET ZAHARAT DE TIP II

Data depunerii dosarului	31.10.2017
Numărul dosarului	32514

PUNCTAJ (dubla-terapie): 85/70

PUNCTAJ (tripla-terapie): 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LIRAGLUTIDUM

1.2. DC: VICTOZA

1.3 Cod ATC: A10BJ02

1.4. Data eliberării APP: 30/06/2009

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
Concentrația	6 mg/ml
Calea de administrare	injectabilă
Mărimea ambalajului	Cutie x 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml soluție injectabilă/stilou

1.8. Preț (RON)- listat în CANAMED publicat în M.Of. Nr. 752 bis/28.08.2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	667,47
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	222,49





1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Victoza (EMA 30.08.2018)

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<p>tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice <i>în asociere</i> cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului.</p> <p>Poate fi adăugat la tratamentul existent cu:</p> <p><u>Biterapie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. metformină 2. insulina 3. sulfoniluree <p><u>Triterapie</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4. combinația metformină+ tiazolidindionă 5. asocierea metformină+ sulfoniluree 	<ul style="list-style-type: none"> ● Doza inițială: 0,6 mg liraglutid/zi. ● După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2 mg. ● În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. ● Dacă se adăugă la tratamentul existent cu metformină sau la combinația metformină și tiazolidindionă, dozele uzuale de metformină și tiazolidindionă pot rămâne neschimbate. ● Dacă se adaugă la tratamentul cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei. ● Dacă este asociat inițial cu o sulfoniluree sau insulină, este posibil să fie necesară automonitorizarea glicemiei, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină ● Utilizarea nu este recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică severă. 	<p>O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.</p>	<p>1,2 mg</p>	<p>Tratament pe termen lung.</p>



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Autoritățile franceze au publicat două rapoarte de evaluare referitor la **liraglutidum**, după cum urmează:

Data	Referință	Indicație	SMR
18.03.2015	<u>CT13955</u>	Tratamentul diabetului de tip 2 la adulți, pentru a obține un control al glicemiei în asociere cu antidiabetice orale și/sau insulină bazală, atunci când acestea din urmă, combinate cu un regim alimentar și activitate fizică, nu permit obținerea unui control adecvat al glicemiei.	Important - tripla asociere cu o insulină bazală și metformin
2.12.2009	<u>CT 7136</u>	Tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 , în vederea obținerii controlului glicemic: -în asociere cu metformină sau o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformină sau sulfoniluree în monoterapie, la dozele maxime tolerate -în asociere cu metformină și o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu terapie combinată.	Important

Cel mai recent raport HAS publicat (CT13955/ 18.03.2015) vizează evaluarea liraglutidum (Victoza) ca urmare a modificării indicației de prescriere pentru indicația: *tratamentul diabetului de tip 2 la adulți, pentru a obține un control al glicemiei în asociere cu antidiabetice orale și/sau insulină bazală, atunci când acestea din urmă, combinate cu un regim alimentar și activitate fizică, nu permit obținerea unui control adecvat al glicemiei.*

La momentul acestei evaluării HAS, produsul era înregistrat în momentul de față pentru tratamentul diabetului de tip 2 în dublă terapie (cu metformină sau sulfoniluree) sau în triplă terapie (cu metformină și sulfoniluree), la pacienții care nu au obținut un control adecvat al glicemiei cu aceste medicamente în dozele maxime tolerate (Avizul Comisiei HAS CT 7136 /2009). Cu ocazia reînnoirii înscrierii sale pe listele de medicamente compensate, SMR și ASMR ale VICTOZA sunt reevaluate în paralel, pentru aceste indicații, în asociere cu antidiabetice orale.

Deoarece contraindicația liraglutidum (Victoza) la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost eliminată (modificarea RCP din data de 20 noiembrie 2014), conform rezultatelor studiului NN1250-3916, care face obiectul unei examinări de către Comisie în evaluarea din martie 2015.

Comisia de transparență a HAS a considerat că beneficiul terapeutic oferit (SMR) este:

- insuficient în dublă terapie, în asociere cu o insulină bazală
- important în tripla asociere cu o insulină bazală și metformin, la pacienții cu diabet de tip 2 controlați inadecvat cu aceste tratamente și care prezintă o intoleranță sau o contraindicație la utilizarea de sulfoniluree, sau în caz de eșec al unei triple terapii cu insulină / metformin/ sulfoniluree.

Beneficiul medical adițional (ASMR V) nu a fost evidențiat pentru dubla terapie cu o insulină bazală.



În triplă terapie cu o insulină bazală și metformină, având în vedere superioritatea liraglutid, demonstrată în raport cu placebo, precum și profilul său de toleranță, în absența unei comparații cu un antidiabetic oral și ținând cont de limitările metodologice ale comparației cu insulina aspart, liraglutidum (Victoza) nu aduce un beneficiu medical adițional în asociere cu insulina bazală și metformină, la pacienții cu diabet de tip 2 controlați inadecvat cu aceste tratamente și care prezintă o intoleranță sau o contraindicație la utilizarea de sulfoniluree sau în caz de eșec al unei triple terapii cu insulină/ metformină/ sulfoniluree.

În ceea ce privește poziționare în strategia terapeutică comisia HAS consideră că liraglutidum (Victoza) nu își are locul într-o dublă terapie cu insulina bazală. Conform comisiei de evaluare, liraglutidum (Victoza) prezintă o alternativă terapeutică la insulina cu acțiune rapidă în momentul instituirii unei triple terapii care conține insulină bazală și metformin în doză optimă, la pacienții cu diabet de tip 2 controlați inadecvat cu aceste tratamente și care au o intoleranță sau o contraindicație la utilizarea de sulfoniluree, sau în cazul eșecului unei triple terapii cu insulină/ metformin/sulfoniluree.

Comisia eliberează un aviz favorabil pentru înscrierea pe lista de medicamente compensate pentru asigurării social și pe lista de medicamente agreate pentru utilizare la nivelul colectivităților și diferitelor servicii publice, pentru indicațiile și posologiile din APP, în triplă terapie cu insulină bazală și metformin.

Comisia HAS nu a eliberat un aviz favorabil pentru utilizarea liraglutidum in dublă terapie cu insulină bazală.

Cotă de rambursare propusă în urma evaluării HAS este de 65 %

Reamintim în cele ce urmează, argumentele autorităților franceze în ceea ce privește necesitatea terapeutică, și cadrul general în care se încadrează noua tehnologie.

Obiectivul tratamentului în diabetul de tip 2 este de a reduce morbiditatea și mortalitatea, îndeosebi prin intermediul unui control corect al glicemiei. Obiectivul pe termen scurt este ameliorarea simptomelor (sete, poliurie, astenie, pierdere în greutate și vedere încețoșată), precum și prevenirea complicațiilor acute (infecții și comă hiperosmolară diabetică). Obiectivul pe termen mai lung constă în prevenirea complicațiilor cronice microvasculare (retinopatie, nefropatie și neuropatie) și macrovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral și arteriopatie obliterantă a membrelor inferioare), precum și în diminuarea mortalității.

Potrivit recomandărilor HAS, obiectivul glicemic trebuie să fie individualizat în funcție de profilul pacienților, astfel că poate evalua de-a lungul timpului. Diabetul este o boală evolutivă, iar tratamentul trebuie reevaluat cu regularitate în toate componentele sale: măsuri igienico-dietetice, educație terapeutică și tratament medicamentos. Datele din literatura de specialitate nu permit definirea unui prag inferior pentru obiectivul HbA1c. Odată obiectivul atins, tratamentul se va ajusta de la caz la caz. Pentru majoritatea pacienților cu diabet de tip 2 se recomandă o țintă de HbA1c $\leq 7\%$. Tratamentul medicamentos trebuie instituit sau reevaluat dacă valoarea HbA1c depășește 7 %.

Cazuri speciale: la pacienții cu diabet nou diagnosticat și o speranță de viață peste 15 ani, dar fără antecedente cardiovasculare, se recomandă un obiectiv $\leq 6,5\%$, cu condiția ca acesta să fie atins prin instituirea sau consolidarea măsurilor igienico-dietetice, iar mai apoi, în caz de eșec al acestor măsuri, prin instituirea unui tratament cu antidiabetice orale în monoterapie. În anumite cazuri specifice, obiectivul glicemic este mai puțin strict: vârstă > 75 ani; complicații macrovasculare în antecedent; comorbiditate gravă dovedită; speranță de viață limitată (< 5 ani); durată îndelungată de evoluție a diabetului (> 10 ani), întrucât în aceste cazuri ținta de 7 % este greu de atins deoarece intensificarea tratamentului



medicamentos riscă să inducă hipoglicemii severe. Instituirea unor măsuri igienico-dietetice eficace este o condiție indispensabilă premergătoare tratamentului medicamentos pentru controlul glicemiei.

Strategie privind tratamentul medicamentos:

Potrivit recomandărilor HAS privind strategia terapeutică în controlul glicemiei diabetului de tip 2 (2013), strategia recomandată în general este următoarea:

- metformină în monoterapie;
- apoi, dublă terapie cu combinația metformină + sulfoniluree.

Dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida administrării unei duble terapii cu combinația metformină + sulfoniluree:

- dacă devierea față de obiectiv este $< 1\%$ HbA1c: triplă terapie cu metformină + sulfoniluree + inhibitori de alfa-glucozidază sau inhibitori de DPP-4.
- dacă devierea față de obiectiv este $> 1\%$ HbA1c, adăugarea de insulină în asociere cu dubla terapie cu metformină + sulfoniluree.

În anumite situații specifice se poate avea în vedere utilizarea de analogi ai GLP-1.

•În stadiul dublei terapii:

- în caz de intoleranță sau contraindicație la sulfoniluree și dacă devierea față de obiectiv este $> 1\%$ HbA1c, **un analog de GLP-1 poate fi asociat cu metformina**, dacă $IMC \geq 30$ kg/m² sau dacă luarea în greutate sub tratamentul cu insulină sau apariția hipoglicemiilor prezintă motive de îngrijorare;
- dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida monoterapiei cu sulfoniluree (metformina fiind netolerată sau contraindicată) și dacă devierea față de ținta de HbA1c este $> 1\%$ sau în caz de eșec al dublei terapii orale: **un analog de GLP-1 poate fi asociat cu o sulfoniluree** dacă $IMC \geq 30$ kg/m² sau dacă luarea în greutate sub tratamentul cu insulină reprezintă un motiv de îngrijorare.

•În stadiul triplei terapii, un analog de GLP-1 poate fi asociat cu dubla terapie metformină + sulfoniluree dacă $IMC \geq 30$ kg/m² sau dacă luarea în greutate sub tratamentul cu insulină reprezintă un motiv de îngrijorare:

- dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida dublei terapii cu metformină + sulfoniluree și dacă devierea față de ținta de HbA1c este $> 1\%$,
- dacă obiectivul glicemic nu este atins în pofida unei triple terapii orale care include metformină + sulfoniluree.

Inhibitori ai transportatorului de sodiu/ glucoză de tip 2

Această nouă clasă terapeutică cuprinde trei molecule: dapagliflozin, canagliflozin și empagliflozin. Nu există nici o recomandare internațională care să încadreze prescrierea acestei clase de molecule. Potrivit Comisiei de Transparență, aceste molecule reprezintă un **mijloc terapeutic suplimentar**:

- în dublă terapie cu metformină sau o sulfoniluree și în triplă terapie cu metformin și insulină pentru dapagliflozin,
- în dublă terapie cu metformin și în triplă terapie cu metformin/sulfoniluree sau metformin/insulină pentru canagliflozin și empagliflozin.

Insulinoterapia și asocierea cu alte medicamente:

La pacienții cu valori ridicate de HbA1c ($>9,0\%$), terapia cu insulină poate fi propusă încă de la început, ca primă linie de tratament.



Anumiți pacienți nu își ating sau nu își mențin obiectivele glicemice doar sub tratamentul cu insulină. La acești pacienți se recomandă asocierea insulinei cu un alt medicament antidiabetic. În practică, metformina este larg utilizată în combinație cu insulina.

În caz de contraindicații sau de intoleranță la metformin, sunt propuse sulfamidele. Dacă obiectivele nu sunt atinse cu aceste duble terapii, dozele de insulină pot fi crescute, însă adesea, creșterea dozajului de insulină este asociată cu sporirea riscului de hipoglicemie și de luare în greutate. De asemenea, poate fi avută în vedere asocierea cu alte antidiabetice orale, pentru a întârzia intensificarea insulinoterapiei.

Tripla terapie gliptină + insulină + metformin nu a fost abordată în recomandările de bune practici actualizate de HAS în ianuarie 2013 cu privire la controlul glicemiei în diabetul de tip 2, însă reprezintă o opțiune terapeutică pentru pacienții care nu își ating sau nu își mențin obiectivele glicemice sub dubla terapie cu insulină și metformin. Același lucru este valabil și pentru exenatidă, în triplă terapie cu metformină și insulină, precum și pentru inhibitorii co-transportatorului SGLT2 (dapagliflozin, canagliflozin și empagliflozin).

Recomandările HAS precizează că asocierea GLP1+insulină trebuie să facă obiectul unui aviz de specialitate.

Rezumat al evaluărilor anterioare

Primul raport HAS (CT 7136 / 2.12.2009) de evaluare tehnică a estimat **beneficiul terapeutic (SMR)** al medicamentului liraglutidum (Victoza) ca fiind unul **important** în indicația: *tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, în vederea obținerii controlului glicemic:*

- în asociere cu metformină sau o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformină sau sulfoniluree în monoterapie, la dozele maxime tolerate
- în asociere cu metformină și o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu terapie combinată.

- În dublă terapie, superioritatea liraglutidum (Victoza) a fost stabilită în ceea ce privește reducerea nivelului de HbA1c în asociere cu o sulfoniluree (glimepirid), în raport cu asociere sulfoniluree + rosiglitazonă, asociere a cărei relevanță clinică este însă discutabilă.

- În triplă terapie, în asociere cu metformină și o sulfoniluree, liraglutidum (Victoza) a dovedit superioritate față de insulina glargin utilizată în doză non-optimă.

Totuși, liraglutidum (Victoza) nu a dovedit superioritate în dublă terapie față de dubla terapie de referință metformină + sulfoniluree.

În asociere cu metformină și/sau sulfoniluree, a fost stabilită superioritatea liraglutidum (Victoza) în doză de 1,8 mg, față de exenatidă în doză de 20 μg (Byetta), însă diferența dintre cei doi analogi de GLP-1 este foarte mică. Unul dintre avantajele liraglutidum (Victoza) este administrarea unei singure injecții pe zi, indiferent de momentul din zi.

Profilul de toleranță este favorabil, îndeosebi din perspectiva diminuării riscului de hipoglicemie și a pierderii în greutate. Totuși, există anumite dubii legate de toleranța pe termen lung și riscul de pancreatită și de efecte tiroidiene nedorite.

Având în vedere toate aceste elemente, Comisia de Transparență consideră că liraglutidum (Victoza) aduce o ameliorare minoră a beneficiului medical oferit (ASMR IV) în tratamentul pacienților cu diabet de tip 2, în dublă și respectiv triplă terapie.



Comisia de Transparență solicită derularea unui studiu pe un eșantion reprezentativ de pacienți francezi, cu diabet de tip 2, tratați cu liraglutidum (Victoza). Acest studiu va avea ca obiectiv descrierea în situație reală de tratament a următoarelor elemente:

- caracteristicile pacienților tratați (inclusiv vârstă, IMC, nivel de HbA1c la inițierea tratamentului);
- condițiile de utilizare a acestui medicament (indicație, doze și mod de administrare, adaptări ale dozei, tratamente concomitente, modalități de monitorizare a glicemiei...);
- rata de menținere a tratamentului;
- frecvența opririlor tratamentului și motivele aferente;
- evoluția valorilor HbA1c și a greutateii, precum și toleranța pe termen lung (2 ani).

Durata studiului, determinată de un comitet științific, va trebui să fie justificată și suficientă pentru a răspunde solicitărilor formulate de Comisia de Transparență.

Dacă studiile prevăzute sau cele în curs de desfășurare, în special în cadrul Planului european de gestionare a riscurilor, nu pot răspunde la toate întrebările adresate de Comisia de Transparență, va trebui realizat un studiu specific.

La pacienții controlați insuficient cu o dublă terapie orală datorită faptului că liraglutidum (Victoza) nu necesită titrare și datorită utilizării unei doze fixe, se poate estima un impact pozitiv la pacienții al căror nivel al HbA1c nu este controlat suficient cu insulină, a cărei titrare poate să nu fie optimă de teama producerii hipoglicemiei.

Comisia eliberează un aviz favorabil pentru înscrierea pe lista de medicamente compensate pentru asigurării social și pe lista de medicamente agreeate pentru utilizare la nivelul colectivităților și diferitelor servicii publice, pentru indicațiile și posologiile din APP.

Date din studiile clinice

Cererea de înscriere pe lista de medicamente compensate a medicamentului liraglutidum (Victoza) în asocieră cu o insulină bazală, în dublă terapie, sau în triplă terapie cu un alt antidiabetic oral, se bazează pe datele obținute în urma a **trei studii randomizate** realizate pe pacienți cu diabet de tip 2, care nu ating un control adecvat al glicemiei:





	Referință studiu	Caracteristici	Obiectiv
1	3948	studiu de fază III randomizat, deschis, multicentric	evaluarea eficacității liraglutid versus insulină aspart la pacienții tratați cu metformin și insulină degludec, la 26 de săptămâni (valoarea medie a HbA1c de 7,7% după 104 săptămâni de tratament urmat în cadrul unui studiu clinic)
2	3917	studiu de fază IIIb randomizat, dublu orb, multicentric	evaluarea eficacității liraglutid versus placebo la pacienții tratați cu insulină bazală cu sau fără metformin, după 26 de săptămâni
3	1842*	deschis	evalua eficacitatea triplei terapii cu insulină detemir/ liraglutid/ metformin versus dubla terapie cu liraglutid/ metformin

*Studiul 1842 nu este detaliat în raportul HAS 2015

Studiul 3948- Cei 177 de pacienți incluși în studiu au fost randomizați în două grupuri: liraglutid și insulină aspart. Aproape două treimi dintre pacienții tratați cu liraglutid au primit doza de 1,8 mg. A fost observată o diferență de variație a HbA1c de -0,3% între grupuri, în favoarea liraglutid, cu o reducere de -0,7% a valorii HbA1c în grupul liraglutid și de -0,4% în grupul insulină aspart. Procentul pacienților care au răspuns la tratament (HbA1c<7%) a fost de 58% sub tratamentul cu liraglutid și de 45% sub tratamentul cu insulină aspart, însemnând o diferență de 13% între grupuri. La grupul liraglutid a fost observată o scădere în greutate de 3 kg, de la greutatea medie inițială de 95,4 kg. La grupul tratat cu insulină aspart a fost observată o creștere în greutate de 0,7 kg. Aceste rezultate trebuie însă interpretate cu prudență, având în vedere caracterul deschis al studiului.

Studiul 317 -În total, 450 de pacienți au fost randomizați în două grupuri: liraglutid și placebo. Majoritatea pacienților au primit metformin pe lângă insulina bazală (93%), însemnând că li s-a administrat o triplă terapie. O diferență de variație a HbA1c de -1,2 % a fost observată între grupuri, în favoarea liraglutid, cu o reducere de -1,4% a HbA1c în grupul tratat cu liraglutid și de -0,2% în grupul placebo. Procentul pacienților care au răspuns la tratament (HbA1c < 7%) a fost de 57% sub tratamentul cu liraglutid și de 16% sub placebo, ceea ce se traduce printr-o diferență de 41% între grupuri. În grupul liraglutid a fost observată o scădere în greutate de 3,5 kg, în condițiile în care greutatea inițială medie a pacienților era de 90 de kg; această scădere a fost mai importantă decât la grupul placebo (-0,4 kg).

Superioritatea liraglutid a fost demonstrată în raport cu placebo, în triplă terapie în asociere cu metformină și o insulină bazală, cu o reducere de 1,2% a nivelului HbA1c comparativ cu placebo. Totuși, este dificil de afirmat că s-a realizat în prealabil o titrare adecvată a insulinei bazale cu scopul de a normaliza glicemia *a jeun*.

Mai multe limite au fost identificate în al doilea studiu care a comparat liraglutid cu insulina aspart, în triplă terapie cu insulina degludec și metformin: pe lângă faptul că a fost un studiu deschis, numărul de pacienți implicați a fost foarte mic, iar nivelul de HbA1c ușor ridicat, astfel că anumite alternative ar permite evitarea adăugării unei injecții suplimentare zilnice de liraglutid; mai mult, comparația s-a făcut



cu adăugarea unei singure injecții de insulină pe zi și nu cu o schemă bazal-bolus, cu trei bolusuri de insulină rapidă, schemă care se întâlnește mai frecvent în practică. În fine, este dificil să se afirme că s-a realizat o ajustare optimă a dozelor de insulină aspart.

Nici un studiu nu a evaluat asocierea liraglutid în dublă terapie cu insulina bazală, dacă ținem cont de procentul foarte mic de pacienți tratați doar cu insulină bazală în studiul 3917.

2.2. NICE

Până în prezent NICE nu publicat nici o solicitare în vederea evaluării tehnice bazată pe cost-eficacitate a DCI liraglutidum.

2.3 SMC

Autoritățile scoțiene Scottish Medicines Consortium (SMC) au publicat două rapoarte de evaluare referitor la **liraglutidum** (Victoza) în dublă sau triplă asociere, după cum urmează:

Data	Referință SMC	Indicație	Recomandări
10.04.2015	<u>044/15</u>	tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 în vederea obținerii controlului glicemic în asociere cu insulină bazală când aceasta, alături de nutriție și exercițiu fizic, nu oferă un control glicemic adecvat.	Liraglutid a fost acceptat de către SMC anterior doar cu restricții ca agent antidiabetic de linia a treia în combinație cu antidiabetice orale. Se extinde acum recomandarea de a include utilizarea în asociere cu insulina.
6.11.2009	<u>585/09</u>	tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 în vederea obținerii controlului glicemic: •în asociere cu metformină sau o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformină sau sulfoniluree în monoterapie, la dozele maxime tolerate; •în asociere cu metformină și o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu dublă terapie.	Utilizarea liraglutid este restricționată de către autoritățile scoțiene care-l recomandă ca agent antidiabetic de linia a treia. Cazul economic pentru utilizare de linia a doua, adăugat la metformin în locul unei sulfoniluree, nu a fost demonstrat.

Autoritățile scoțiene au publicat la data de 6 noiembrie 2009 evaluarea produsului liraglutidum (Victoza) (**SMC ID: 585/09**) în indicația: *tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 în vederea obținerii controlului glicemic:*

-în asociere cu metformină sau o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu metformină sau sulfoniluree în monoterapie, la dozele maxime tolerate;

-în asociere cu metformină și o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic inadecvat cu dublă terapie.



Cinci studii controlate randomizate au demonstrat eficacitatea liraglutidului față de comparatorii relevanți în ceea ce privește obiectivul primar și anume, modificarea valorii de referință pentru hemoglobina glicată (HbA1c) după 26 de săptămâni de tratament.

Utilizarea liraglutid este restricționată de către autoritățile scoțiene care-l recomandă ca agent antidiabetic de linia a treia. Cazul economic pentru utilizare de linia a doua, adăugat la metformin în locul unei sulfoniluree, nu a fost demonstrat.

Raportul SMC concentrază:

1. Dovezile de eficacitatea comparativă

Dovezile care susțin eficacitatea liraglutidului provin din cinci studii controlate aleatorii în care s-a adăugat liraglutid la monoterapia cu metformină sau glimepiridă în două studii și la două medicamente antidiabetice orale (OAD) în alte două studii. A fost comparat și cu exenatida într-un studiu deschis.

Toate studiile au recrutat pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani cu diabet de tip 2 tratat cu medicamente OAD pe cale orală ca monoterapie sau terapie de combinare timp de cel puțin 13 săptămâni, valoarea hemoglobinei glicate (HbA1c) de 7,0 - 10,0%, 7,0 - 11,0% sau 7,5 - 10% (inclusiv, în funcție de studiu și dacă OAD era în asociere sau monoterapie) și un indice al masei corporale $\leq 40,0$ kg/m² sau ≤ 45 kg/m². Obiectivul principal a fost modificarea nivelului de referință pentru HbA1c după 26 de săptămâni sub tratament. Obiectivele secundare în ceea ce privește eficacitatea au inclus modificarea nivelului de referință la finalul tratamentului pentru greutatea corporală și presiunea sistolică a sângelui (SBP) și proporția pacienților care obțin HbA1c $\leq 6,5\%$. Patru dintre studii au inclus o perioadă experimentală înainte de randomizare în care medicamentele de referință au fost titrate.

Rezumăm aspectele raportului referitoare la terapia asociată, mai precis dovezile în sprijinul utilizării în asociere cu metformină și/sau o sulfoniluree sau metformină și o tiazolidindionă cu prezentarea obiectivului principal din studiile organizate:

Studiu:	Metformină(până la 2g/zi) și glimepiridă(4mg/zi) în asociere cu:			Observații
	Liraglutid 1,8mg (n=230)	Placebo (n=114)	Insulină glargină (n=232)	
HbA1c medie la nivelul de referință	8,3	8,3	8,2	Reducere semnificativă semnificativă a valorii HbA1c vs placebo și insulină glargină
Modificare față de referință; medie LS	-1,3	-0,2	-1,1	
Modificare vs. placebo; medie LS (95%CI)	-1,1 (-1,3 la -0,9)	-	-0,9 (-1,0 la -0,7)	
Modificare vs. insulină glargină; Medie LS (95%CI)	-0,2 (-0,4 la -0,1)	-	-	
Studiu:	Metformină (până la 2g/zi) și rosiglitazonă (8mg/zi) în asociere cu:			
	Liraglutid 1,2mg (n=177)	Liraglutid 1,8mg (n=178)	Placebo (n=175)	
HbA1c medie la nivelul de referință	8,5	8,6	8,4	S-au constatat reduceri semnificative ale valorii HbA1c pentru ambele eșantioane liraglutid versus placebo
Modificare față de referință; medie LS	-1,5	-1,5	-0,5	
Modificare vs. placebo; medie LS (95%CI)	-0,9 (-1,1 la -0,8)	-0,9 (-1,1 la -0,8)	-	
Studiu:	Metformină și/sau sulfoniluree în asociere cu:			Aproximativ 63% dintre pacienți erau sub tratament cu o combinație între metformină



	Liraglutid 1,8mg (n=233)	Exenatidă (10μg ^{x2} /zi) (n=231)	și sulfoniluree, 10% doar cu o sulfoniluree și 27% doar cu metformină.
HbA1c medie la nivelul de referință	8,2	8,1	Liraglutidul de 1,8mg a fost superior față de exenatidă în ceea ce privește modificarea valorii HbA1c la 26 de săptămâni
Modificare față de referință; medie LS	-1,1	-0,8	
Modificare vs. exenatidă Superioritate medie LS (95%CI)	-0,3 (-0,5 la -0,2)	-	

2. Dovezile de siguranță comparativă

În general în programul de studiu clinic (studii individuale de 26 de săptămâni) procentul de retragere din cauza unor evenimente adverse a fost de 7,8% pentru pacienții tratați cu liraglutid și 3,4% pentru pacienții tratați cu comparatori. În grupurile cu liraglutid combinat, evenimentele adverse raportate de majoritatea subiecților au fost greața (20% în grupurile cu doze de 1,2mg și 1,8mg), diaree (11-14%) și vomă (8%) iar pentru grupurile cu comparatori activi combinați procentele înregistrate au fost 4,1%, 4,6% și 1,3%, respectiv. Aceste evenimente au fost în general trecătoare și mai multe evenimente adverse GI au fost constatate atunci când liraglutidul era administrat în asociere cu metformină.

În studiul în care s-a combinat metformină cu liraglutid, placebo sau glimepiridă procentajele pacienților cu evenimente adverse grave în urma tratamentului au fost comparabile.

În studiul în care s-a combinat glimepiridă cu liraglutid, placebo sau rosiglitazonă, mai mulți pacienți au raportat evenimente adverse grave pentru toate cele trei doze de liraglutid (3,0-4,7%) în comparație cu eșantioanele placebo și rosiglitazonă (2,6% fiecare), deși majoritatea au fost evaluate ca fiind improbabil să fie aferente medicației din studiu de către investigator.

S-au constatat evenimente de hipoglicemie ușoară în procent semnificativ mai mare în eșantionul liraglutid decât în eșantioanele placebo și rosiglitazonă.

3. Dovezile de eficacitatea clinică

Mai multe studii controlate randomizate au demonstrat eficacitatea liraglutid în ceea ce privește reducerea valorii HbA1c la 26 de săptămâni ca dublă sau triplă terapie în tratamentul diabetului de tip 2.

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomandă o țintă de HbA1c ≤ 6,5% la pacienții cărora li se administrează un medicament pentru scăderea glucozei și ≤ 7,5% pentru persoanele cărora li se administrează două sau mai multe medicamente pentru scăderea glucozei pe cale orală sau persoanele care au nevoie de insulină.

În studiile clinice prezentate, între 20% și 37% dintre pacienții sub tratament cu liraglutid de 1,2 sau 1,8mg pe zi au obținut HbA_{1c} ≤ 6,5% și 35%-57% au obținut HbA_{1c} ≤ 7,0%.

Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) a constatat că în dublă terapie sau în tratament combinat, se poate aștepta doar un efect limitat de pe urma creșterii dozei la 1,8 mg, în timp ce ar putea crește evenimentele adverse gastrointestinale.

În plus, EMA a constatat că, în studiul care compară glimepirida în asociere cu liraglutid, rosiglitazonă sau placebo, doza de rosiglitazonă a fost mică; siguranța eșantionului rosiglitazonă este posibil să fi fost crescută, dar eficiența este posibil să fi scăzut. Perioada experimentală a fost de doar 26 de săptămâni, în timp ce eficacitatea rosiglitazonei se preconizează a fi mai pronunțată după un an, limitând astfel obținerea unor concluzii semnificative.



4. Dovezile economice comparative referitoare la sănătate

Solicitantul a depus pentru acest raport mai multe modele economice pentru DCI liraglutid în diferite scheme terapeutice pentru tratamentul diabetului tip 2.

- 1) terapie adjuvantă la o sulfoniluree versus o tiazolidindionă
- 2) terapie adjuvantă la metformină versus o sulfoniluree
- 3) terapie adjuvantă la metformină și/sau o sulfoniluree versus exenatidă**
- 4) terapie adjuvantă la metformină și o tiazolidindionă versus insulină glargină
- 5) terapie adjuvantă la metformină și o sulfoniluree versus insulină glargină

Observațiile experților clinicieni sugerează că o comparație cu exenatida (3) ar prezenta cel mai mare interes.

Datele clinice au fost preluate din studiile corespunzătoare privind eficacitatea clinică și utilizate în modelul economic CORE pentru diabet. Pentru anumite comparații, inclusiv versiunea (3) și versiunea (5), compararea directă în timpul studiului clinic a implicat o doză de 1,8mg de liraglutid. Producătorul a estimat relația între eficacitatea dozelor de 1,2mg și 1,8mg în studiile în care ambele doze au fost folosite și apoi a aplicat aceste constatări la studiul clinic cu liraglutid 1,8mg versus exenatid pentru a face o estimare a rezultatelor pe care le-ar fi putut obține liraglutid 1,2mg în contextul aceluiași studiu clinic. Pentru comparațiile (1) și (2) au fost utilizate analize sub-grup pre-planificate și pentru comparația (4) cu insulina glargină, a fost utilizată o comparație indirectă.

S-a presupus că tratamentul cu fiecare dintre medicamente durează trei ani și, apoi, toți pacienții vor trece pe o schemă de tratament cu insulină bazală. Rezultatele au fost extrapolate la durata de viață a pacienților, presupunând o tendință în creștere graduală a variabilelor precum HbA_{1c}.

Producătorul a estimat că **liraglutid (L) (doza de 1,2mg)** este eficient din punct de vedere al costurilor în toate cele cinci poziții, raportând următoarele rezultate:

	Comparatori vs Asocieri terapeutice	Liraglutid (1,2mg)			liraglutid (1,8mg)
		Cost-eficiență (£/QALY)	Costuri suplimentare (£)	QALY suplimentar	Cost-eficiență (£/QALY)
1	tiazolidindion vs (L+sulfoniluree)	10751	2188	0,204	17394
2	sulfoniluree vs (L+metformin)	23598	3639	0,154	43369
3	exenatid vs (L+metformin ± sulfoniluree)	dominant	economii de costuri de £80	0,071	5581
4	Insulină glargină vs (L+metformină+ tiazolidindionă)	7801	1933	0,248	4923
5	insulină glargină vs (L+metformină+ sulfoniluree)	8847	1652	0,187	17777

Diferențele între variabilele clinice care nu au fost statistic semnificative în studiile clinice au fost utilizate în modelul economic. Când acestea au fost excluse, costul / QALY pentru comparația cu exenatidă (3) a fost £253 (doza de 1,2mg) și £21580 (doza de 1,8mg).

In urma discutiei calculelor obținute și a limitărilor SMC a accepta demonstrarea cazului economic pentru utilizare în linia a treia.

În 10 aprilie 2015, autoritățile scoțiene publice reevaluarea liraglutidum (Victoza) **SMC ID: (1044/15)** în indicația: *tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 în vederea obținerii controlului glicemic în asociere cu insulină bazală când aceasta, alături de nutriție și exercițiu fizic, nu oferă un control glicemic adecvat.*



Adăugarea de liraglutid la insulină bazală în asociere cu un alt agent antidiabetic a fost corelată cu o reducere semnificativă a nivelului de HbA1c în comparație cu placebo și un regim alternativ de insulină.

Liraglutid a fost acceptat de către SMC anterior doar cu restricții ca agent antidiabetic de linia a treia în combinație cu antidiabetice orale. Se extinde acum recomandarea de a include utilizarea în asociere cu insulina.

Raportul SMC concentraza:

1. Dovezile de eficacitatea comparativă

Liraglutidul este un agonist al receptorului glucagon-like peptide-1 (GLP-1) care acționează în mod dependent de glucoză pentru stimularea secreției de insulină și reducerea secrețiilor inadecvat de mari de glucagon.

Principalele dovezi în sprijinul extinderii autorizației pentru utilizare în asociere cu insulină de bază rezultă din două studii: •LIRA-ADD2BASAL și •BEGIN: VICTOZA ADD-ON.

•Studiul LIRA-ADD2BASAL a comparat eficacitatea și siguranța adăugării DCI liraglutid versus placebo la insulină bazală stabilă (glargină sau detemir în doză minimă de 20 de unități/zi timp de ≥ 8 săptămâni) cu sau fără metformin (în doză stabilă de metformină ≥ 1500 mg/zi) la pacienții cu diabet de tip 2 (451 de pacienți aleatorii și 450 de pacienți în setul complet de analiză). Pacienții eligibili aveau între 18 și 80 de ani, cu diabet de tip 2 de cel puțin 180 de zile, un control glicemic inadecvat cu hemoglobină glicozilată (HbA1c) de 7,0-10,0% și un indice de masă corporală (IMC) de 20-45 kg/m². Pacienții au fost randomizați în mod egal pentru a primi liraglutid (0,6 mg zilnic, doză crescută la 1,2 mg zilnic după o săptămână și apoi la 1,8 mg zilnic după două săptămâni până la finalul studiului) sau placebo zilnic prin injecții subcutanate. Orice medicație pre-screening (metformină sau insulină bazală [insulină glargină și insulină detemir]) a fost continuată în aceeași doză stabilă, cu excepția cazului în care HbA1c era $\leq 8,0\%$, iar la acești pacienți doza de insulină a fost redusă cu 20% pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

•Studiul BEGIN: VICTOZA ADD-ON a comparat eficacitatea și siguranța adăugării liraglutidului versus insulină aspart la insulină degludec plus metformină la 177 de pacienți cu diabet de tip 2 care participaseră la două studii anterioare ce comparaseră insulina degludec și insulina glargină și primeau tratament cu insulină degludec plus metformină. Pacienții eligibili aveau ≥ 18 ani, diabet de tip 2 de peste 6 luni înainte de a începe studiul anterior și un control glicemic inadecvat cu HbA1c $\geq 7,0\%$ la finalul studiului anterior. Pacienții au fost randomizați pentru a primi liraglutid (0,6 mg zilnic, doză crescută la 1,2 mg zilnic după o săptămână până după săptămâna 5, când putea fi crescută la 1,8 mg zilnic dacă era cazul) sau insulină aspart (4 unități o dată pe zi înainte de cea mai importantă masă a zilei și dozat o dată pe săptămână). S-a administrat liraglutid sau insulină aspart împreună cu insulina degludec plus metformină. Insulina degludec a fost administrată o dată pe zi la cină la doza utilizată în studiul anterior cu dozări săptămânale. În grupul în care a fost administrat liraglutid, doza de insulină degludec a fost redusă cu 20% la randomizare până în săptămâna 6 pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

În ambele studii, principalul rezultat a fost modificarea nivelului de referință al HbA1c după 26 de săptămâni. Printre rezultatele secundare s-au numărat proporția respondenților (HbA1c < 7,0%), respondenții fără hipoglicemie confirmată și fără creștere în greutate, modificarea nivelului de referință al glucozei plasmatice determinată à jeun (FPG), modificarea nivelului de referință în ceea ce privește greutatea și auto-monitorizarea profilului de glucoză din sânge (SMBG). În ambele studii, liraglutidul a fost asociat cu o reducere semnificativ mai mare a HbA1c la 26 de săptămâni decât comparatorul.

2. Dovezile de siguranță comparativă



Datele comparative privind siguranța se limitează la liraglutid versus placebo și doar insulină aspart.
Efectele adverse raportate cel mai frecvent

	Liraglutid vs placebo	Liraglutid vs insulină aspart
greață	22% vs 3,1%	21% vs 0%
diaree	11% vs 4,9%	10% vs 0%
apetit scăzut	9,8% vs 2,2%	-
vomă	8,9% vs 0,9%	5,7% vs 0%
valori crescute ale lipazei	7,1% vs 2,2%	6,9% vs 0%
dispepsie	7,1% vs 0,9%	-
rinofaringită	5,8% vs 6,2%	10% vs 13%
dureri de spate	5,3% vs 5,3%	
dureri extremități	-	5,7% vs 1,2%
gripă	3,6% vs 7,1%	-
dureri de cap	3,6% vs 7,1%	-
hipoglicemie confirmată (glucoză plasmatică de <3,1 mmol/l)	18% vs 12%	28% vs 67%
procentajul episoadelor hipoglicemice	126 / 100 ani pacient vs 83 / 100 ani pacient	100 / 100 ani pacient vs 815 / 100 ani pacient

3. Dovezile de eficacitatea clinică

Adăugarea de liraglutid la insulină bazală cu sau fără metformină a fost asociată cu o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a HbA1c de -1,19% comparativ cu placebo și de -0,39% comparativ cu insulina aspart. Deși HbA1c a fost legat de reducerea complicațiilor pe termen lung ale diabetului, nu există date privind rezultatele directe pentru sănătate care să demonstreze că liraglutidul în asociere cu insulina reduce complicațiile micro- și/sau macro-vasculare și datele sunt limitate la o durată de 26 de săptămâni.

Deși această extindere a autorizației permite utilizarea liraglutidului în asociere cu produse medicale pentru scăderea nivelului de glucoză și/sau insulină bazală când acestea, împreună cu nutriția și exercițiul fizic, nu oferă un control glicemic adecvat, în cele două studii descrise, liraglutidul a fost utilizat în asociere cu insulina bazală (glargină, detemir sau degludec) cu sau fără metformină doar. În studiul LIRA-ADD2BASAL, 92-93% dintre pacienți luau în mod concomitent metformină, iar în studiul BEGIN VICTOZA ADD-ON, toți pacienții luau metformină. Nu există date privind utilizarea altor antidiabetice orale.

Nu există date comparative direct cu alți agoniști GLP-1 utilizați în asociere cu insulină bazală. De aceea, compania a prezentat rezultatele unei comparații indirecte cu exenatid și lixisenatid utilizând o meta-analiză de tip rețea Bayesiană care a inclus trei studii. Populația țintă a fost reprezentată de pacienții cu diabet de tip 2 care nu aveau control după cel puțin trei luni de tratament cu insulină. Comparatorii au fost exenatida plus insulina glargin și lixisenatid plus insulina glargin. Au existat mai multe rezultate evaluate inclusiv modificarea nivelului de referință în ceea ce privește HbA1c, greutate, IMC, FPG, proporția pacienților care au obținut HbA1c <7,0% și incidența evenimentelor hipoglicemice generale, severe și ușoare/ne-severe. Studiile au fost eterogene, diferențele constând în durată, rezultate, medicamente concomitente și rezultate privind eșantioanele de control.



Liraglutidul se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe zi la aproximativ aceeași oră și independent de orele de masă. Acest lucru poate oferi avantaje față de exenatidă, care se administrează de două ori pe zi în 60 de minute înainte de micul dejun și cină. Lixisenatid se administrează o dată pe zi în aproximativ același moment al zilei, dar în termen de o oră înainte de masă. Experții clinici consultați de SMC au considerat că terapia cu liraglutid vizează pacienții obezi sau a căror greutate în creștere din pricina utilizării insulinei este o problemă.

4. Dovezile economice comparative referitoare la sănătate

Solicitantul a depus o analiză cost-utilitate pe viață care compara liraglutid cu exenatid și lixisenatid asociate terapiei insulinice bazale plus metformin pentru pacienții cu diabet de tip 2 pentru care nu se realiza un control adecvat ($HbA_{1c} > 7,5\%$ [59 mmol/mol]) în tratament doar cu insulina bazală. Pentru a evalua eficiența costurilor cu liraglutid versus comparatori, compania a utilizat modelul CORE Diabetes Model al IMS (CDM)- model de simulare pe calculator pentru estimarea consecințelor pe termen lung, economice și asupra sănătății, a diabetului de tip 1 și 2. Evoluția bolii a fost cuprinsă în model prin factori de risc modificabili și ecuații de risc. Complicațiile legate de boală au fost luate în considerare printr-o serie de sub-modele Markov interdependente. Avantajele privind starea de sănătate au fost măsurate utilizând EQ-5D dintr-o populație din UK cu diabet de tip 2. Costurile de achiziționare a medicamentului, costurile indirecte cât și cele de management asociate diabetului de tip 2 și complicațiilor sale sau efectelor sale adverse au fost de asemenea incluse în model.

Rezultatele au indicat că raportul cost/beneficii (ICER) pentru liraglutid versus lixisenatid a fost de £244 pe an de viață ajustat din punct de vedere calitativ (quality-adjusted life year-QALY) câștigați pe baza unui cost diferențial de £52 și un câștig diferențial de 0,214 QALY versus lixisenatid.

ICER pentru liraglutid versus exenatid a fost de £5,308 per QALY câștigați pe baza unui cost diferențial de £533 și un câștig diferențial de 0,100 QALYs versus exenatid.

În analiza sensibilității pe o perioadă de 5-10 ani, modelul a fost cel mai sensibil la efectul tratamentului asupra HbA_{1c} .

Valuarea ICER calculată și raportată la QALY câștigat și funcție de cei doi comparatori:

raportată la lixisenatid	£5463	£5263	£10424	£6945
raportată la exenatid	£22719	£12595	£21125	£16499

Modelul economic a avut și limite detaliate în raportul SMC, dar acestea nu i-au împiedicat pe experții scoțieni să considere analiza suficient de solidă pentru a susține datele clinice utilizate în economie. Calculul ICER a fost influențat de extragerea unor date statistice nesemnificative din analiza prezentată, în schimb diferența obținută prin refacerea calculului inițial a avut un impact minim asupra rezultatului de bază.

În pofida limitărilor, cazul economic a fost demonstrat.



IQWiG/ GB-A

Comitetul Federal Comun (G-BA) și Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) sunt instituțiile cu responsabilități cheie în conducerea evaluărilor beneficiilor pentru produsele farmaceutice nou autorizate.

Din dosarul solicitantului reiese istoricul evaluărilor germane după cum urmează:

La momentul intrării în vigoare a actului de reformă, în ianuarie 2011, medicamentul **liraglutidum** (Victoza) 6mg/ml era deja prezent pe piața din Germania. Conform Rezoluției G-BA privind inițierea evaluării beneficiilor produselor farmaceutice existente pe piață, în conformitate cu Codul Social German, Cartea V) SGB V, secțiunea 35a, alineatul 6, coroborat cu Regulamentul G-BA (VerfO), capitolul 5, secțiunea 16, din data de 18 aprilie 2013, dosarul DCI **liraglutidum** urma a fi depus în vederea evaluării la data de 1 ianuarie 2014.

Ulterior, conform Rezoluției G-BA privind încetarea evaluării beneficiilor produselor farmaceutice de pe piață, din 17 aprilie 2014 dosarul DCI **liraglutidum** a fost oprit din evaluare. Justificarea acestei decizii a fost publicată pe site-ul institutiei germane.

Având în vedere cele menționate **liraglutidum** (Victoza) 6mg/ml nu a mai fost subiectul evaluărilor G-BA / IQWiG și de aceea nu este disponibil un raport de evaluare.

În 23 August 2017 IQWiG a publicat la cererea G-BA un scurt raport A17-09 al studiului de lungă durată LEADER cu DCI **liraglutidum**, în privința efectelor sale în tratamentul diabetului zaharat de tip II, pe baza documentației depuse de sponsor și anume raportul studiului clinic, publicațiile rezultatelor plus analizele pe subgrupuri și analizele evenimentelor hipoglicemice, cât și informații publice din bazele de date oficiale pentru studiile clinice.

Raportul lua în considerare rezultatele relevante pentru pacient din categoriile mortalitate, morbiditate, calitatea vieții datorită stării sănătății și efectele adverse.

Studiul LEADER a fost un studiu randomizat, placebo-controlat și dublu orb sponsorizat de către deținătorul autorizației de punere pe piață. A inclus pacienți adulți cu diabetului zaharat de tip II, valori HbA1c >= 7.0%, cu vârste >= 50 ani. Pacienții cu vârste >= 50 ani prezentau și afecțiuni cardio-vasculare. Pentru pacienții cu vârste >= 60 ani, prezența a cel puțin unui factor de risc pentru boala cardio-vasculară era suficientă pentru a fi incluși. În total 9340 de pacienți au fost distribuiți 1:1 în grupuri de tratament cu 0.6 mg liraglutidum sau cu placebo, fiecare fiind administrat în asociere cu terapia antidiabetică.

Cu excepția statusului de sănătate, riscul existenței posibilelor erori a fost estimat ca fiind mic pentru toate categoriile de rezultate relevante pentru pacient din studiul LEADER. În ciuda unui risc scăzut de erori de interpretare la nivelul studiului și al rezultatelor, certitudinea concluziilor studiului este scăzută deoarece cerințele studiului de escaladare a tratamentului a scădea glicemia și tensiunea arterială, nu au fost implementate suficient la majoritatea pacienților, în cursul studiului. De aceea certitudinea concluziilor pentru fiecare categorie de rezultat relevant pentru pacient din studiul LEADER este de asemenea scăzută. Mai mult decât aceasta, titrarea forțată a **liraglutidum** s-a produs contrar informației existente în RCP.

Sumarul rezultatelor relevante pentru pacient din raportul scurt publicat de IQWiG sunt prezentate în următorul tabel:



	Categorie	Concluzii	Observații
1	Mortalitatea din orice etiologie	Rezultat statistic semnificativ în favoarea liraglutidum	Din aceste două categorii, nu au existat diferențe statistic semnificative în cazul celorlalte rezultate relevante pentru pacienți înregistrate în cadrul studiului LEADER. Totuși, a existat un efect de modificare pentru •spitalizare pentru insuficiență cardiacă și •accident vascular
2	Morbiditatea	O diferență statistic semnificativă în favoarea liraglutidum a fost obținută pentru categoria efecte adverse cardio-vasculare majore (MACE) (•moarte cardiovasculară, •infarct miocardic nefatal, •accident vascular cerebral nefatal). Nici o diferență semnificativă statistic nu s-a înregistrat între cele două grupe de tratament la categoriile •infarct miocardic nefatal, •accident vascular cerebral nefatal. A existat o modificare de efect pentru •MACE și pentru componenta •accident vascular	
3	Calitatea vieții datorită stării sănătății	Aspect neevaluat de studiul LEADER	
4	Efecte adverse	<p>Nu s-a înregistrat nici o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ceea ce privește •efectele adverse severe (SAE). Totuși complicații tardive precum afecțiunile cardiace au fost cuantificate la efecte adverse severe, arătând o diferență statistic semnificativă în favoarea liraglutidum. Date despre efectele adverse severe mai puțin complicațiile tardive nu au fost disponibile. De aceea, datele despre SAE pot fi interpretat într-o măsură limitată.</p> <p>In privința •efect advers sever sau un efect non-medical de interes special (MESI) O diferență statistic semnificativă în defavoarea liraglutidum a fost înregistrată pentru afecțiunile gastrointestinale și pentru efectele individuale de tipul de •diaree •greață •vomă</p> <p>S-a înregistrat o diferență statistic semnificativă în favoarea tratamentului comparator în privința •discontinuității cauzate de SAE și MESI non-sever. In grupul de tratament cu liraglutidum discontinuitatea tratamentului a fost mai frecventă, aplicându-se și în cauzele •afecțiunilor gastrointestinale și în cele de •greață</p> <p>Evenimente de •hipoglicemie s-au înregistrat pe tot parcursul studiului. O diferență statistic semnificativă a fost înregistrată la •hipoglicemie simptomatică cu nivelul glucozei plasmatică < 56 mg/dL. Nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative între grupurile de tratament în •hipoglicemie simptomatică cu nivelul glucozei plasmatică ≤ 70 mg/dL și •hipoglicemie severă.</p> <p>Nu s-a înregistrat nici o diferență semnificativă între grupurile de tratament în ce privința •pancreatita</p>	



Efectele pozitive și negative ale liraglutidum în asociere cu terapia antidiabetică standard din studiul LEADER variază în funcție de severitatea disfuncției renale la începutul studiului.

În subgrupul de pacienți cu eGFR < 60 mL/min/1.73m² din cadrul studiului LEADER **avantajele liraglutidum** în privința •mortalității, a •morbidității cardiovasculare și cerebrovasculare, a •spitalizării datorate insuficienței cardiace (cel din urmă, doar în cazul pacienților cu patologie cardiovasculară) și a •evenimentelor hipoglicemice simptomatice (glucoza plasmatică < 56 mg/dL) **compensează în mod deosebit dezavantajele legate de prezența efectelor adverse gastrointestinale.**

În subgrupul de pacienți eGFR cu ≥ 60 mL/min/1.73 m² din cadrul studiului LEADER **avantajele liraglutidum** în privința •mortalității, a •morbidității cardiovasculare și cerebrovasculare, a •spitalizării datorate insuficienței cardiace (cel din urmă, doar în cazul pacienților cu patologie cardiovasculară) și a •evenimentelor hipoglicemice simptomatice (glucoza plasmatică < 56 mg/dL) **compensează dezavantajele legate de prezența efectelor adverse gastrointestinale și a discontinuității cauzate de SAE sau MESI non-severe.**

RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE EUROPENE

Ghidul Clinic al Asociației Americane de Diabetologie publicat în anul 2018 (ADA2018), recomandă următoarele scheme terapeutice în funcție de starea pacientului și comorbiditățile asociate:

- **TERAPIA DUBLĂ:**
 - metformin + sulfoniluree,
 - metformin + tiazolidindionă,
 - metformin + inhibitor DPP4,
 - metformin + inhibitor SGLT2,
 - metformin + **agonist al receptorului GLP1**,
 - metformin + insulină
- **TERAPIA TRIPLĂ:**
 - metformin + sulfoniluree + tiazolidindionă,
 - metformin + sulfoniluree + DPP4,
 - metformin + sulfoniluree + SGLT2,
 - metformin + sulfoniluree + **GLP1**,
 - metformin + sulfoniluree + insulină,
 - metformin + tiazolidindionă + sulfoniluree,
 - metformin + tiazolidindionă + DPP4,
 - metformin + tiazolidindionă + SGLT2,
 - metformin + tiazolidindionă + **GLP1**,
 - metformin + tiazolidindionă + insulină,
 - metformin + DPP4 + sulfoniluree,
 - metformin + DPP4 + tiazolidindionă,
 - metformin + DPP4 + SGLT2,
 - metformin + DPP4 + insulină,
 - metformin + SGLT2 + sulfoniluree,
 - metformin + SGLT2 + tiazolidindionă,
 - metformin + SGLT2 + DPP4,



-
- metformin + SGLT2 + **GLP1**,
 - metformin + SGLT2 + insulină,
 - metformin + **GLP1** + sulfoniluree,
 - metformin + **GLP1** + tiazolidindionă,
 - metformin + **GLP1** + SGLT2,
 - metformin + **GLP1** + insulină,
 - metformin + insulină + tiazolidindionă,
 - metformin + insulină + DPP4,
 - metformin + insulină + SGLT2,
 - metformin + insulină + **GLP1**.

Ghidul ADA2018 menționează rezultatele statistic semnificative obținute în urma celor trei mari studii clinice în ceea ce privește reducerile semnificative ale evenimentelor cardiovasculare în cazul a 2 molecule inhibitoare a SGLT2 (empagliflozin și canagliflozin) și o moleculă agonist al receptorului GLP-1 (liraglutid). Studiile empagliflozin și liraglutide au demonstrat reduceri semnificative în ceea ce privește decesul de etiologie cardiovasculară.





TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent, medicamentele rambursate pentru tratarea diabetului zaharat, conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008, cu modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în H.G. nr. 654/29.08.2018 (Publicată în M.Of. Nr. 748/29.08.2018) sunt enumerate în tabelul următor:

P5: Programul național de diabet zaharat		
Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat		
1	<u>Insulinum umane</u>	A10AB01
2	<u>Insulinum lispro**</u>	A10AB04
3	<u>Insulinum aspart**</u>	A10AB05
4	<u>Insulinum glulizina**</u>	A10AB06
5	<u>Insuline umane</u>	A10AC01
6	<u>Insulinum lispro**</u>	A10AC04
7	<u>Insuline umane</u>	A10AD01
8	<u>Insulinum lispro**</u>	A10AD04
9	<u>Insulinum aspart**</u>	A10AD05
10	<u>Insulinum glargine**</u>	A10AE04
11	<u>Insulinum detemir**</u>	A10AE05
12	<u>Metforminum</u>	A10BA02
13	<u>Buforminum</u>	A10BA03
14	<u>Glibenclamidum</u>	A10BB01
15	<u>Tolbutamidum</u>	A10BB03
16	<u>Glipizidum</u>	A10BB07
17	<u>Gliquidonum</u>	A10BB08
18	<u>Gliclazidum</u>	A10BB09
19	<u>Glimepiridum</u>	A10BB12
20	<u>Combinatii (glibenclamidum + metforminum)</u>	A10BD02

21	<u>Combinatii (pioglitazonum + metforminum)**</u>	A10BD05
22	<u>Acarbosum</u>	A10BF01
23	<u>Pioglitazonum**</u>	A10BG03
24	<u>Sitagliptinum**</u>	A10BH01
25	<u>Repaglinidum</u>	A10BX02
26	<u>Exenatidum**</u>	A10BX04
27	<u>Benfotiaminum</u>	A11DA03
28	<u>Combinatii**</u>	A11DBN1
29	<u>Glucagonum</u>	H04AA01
30	<u>Combinatii (Sitagliptinum + Metforminum)**</u>	A10BD07
31	<u>Saxagliptinum**</u>	A10BH03
32	<u>Combinatii (Saxagliptinum+Metforminum)**</u>	A10BD10
33	<u>Dapagliflozinum**</u>	A10BX09
34	<u>Vildagliptinum** (cpr. 50 mg)</u>	A10BH02
35	<u>Lixisenatidum**</u>	A10BX10
36	<u>Combinatii (Vildagliptinum + Metforminum)**</u>	A10BD08
37	<u>Combinatii (Saxagliptin + Dapagliflozinum)**</u>	A10BD21
38	<u>Combinatii (insulinum glargine + lixisenatidum)**</u>	A10AE54
39	<u>Dulaglutidum**</u>	A10BJ05
40	<u>Empagliflozinum**</u>	A10BK03



RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Din datele incluse în dosarul de evaluare de către deținătorul autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **liraglutidum** este rambursat în 24 de state europene, după cum urmează:

- procent de 80-100% în 18 state membre ale Uniunii Europene și anume: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie (Scoția), Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia
- în procent <80 % în 5 din statele europene Cehia, Estonia, Finlanda, Ungaria, Letonia
- In ceea ce privește Lituania, nu este menționat de către solicitant procentajul de rambursare

Majoritatea țărilor restricționează condițiile de rambursare în funcție de:

- dubla sau tripla terapie
- concentrație
- asocierile terapeutice
- valorile indexului de masă corporală
- valorile HbA1c





Condiții de rambursare în țările europene:

1	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu 2 antibiotice orale		•Restricționat la IMC> 30	•Restricționat la HbA1c>8	Austria
2					Spania
3		•Restricționare doză la 1,2mg (1,8mg numai dacă: -HbA1c>7,5 după 6 luni cu doza de 1,2mg)	•Fără combinație cu insulină		Belgia
4		•Restricționare doză la 1,2mg	•Restricționat la IMC>35/ HbA1c>7,5		Bulgaria
5			•Inclusiv TZD și DPP4i •Restricționat la IMC>35 •Restricționat HbA1c>7,6		Cehia
6			•Restricționat la IMC>35		Croația, Portugalia
7		și după exenatidă			Letonia
8			•Inclusiv metformină sau SU, TZD și DPP4i /SGLT2 •Restricționat la IMC≥35 cu probleme de sănătate legate de greutate sau <35 dacă insulina ar avea implicații ocupaționale semnificative sau pierderea în greutate ar fi în beneficiul altor comorbidități asociate cu obezitatea.		Marea Britanie
9		La doza tolerată maximă	+ IMC ≥35 sau controlat insuficient cu ≥3 luni de insulină bazală și metformină +IMC ≥30		Olanda
10			•Inclusiv DPP4i/SGLT-2		Danemarca
11		sau insulină bazală	•Restricționat la IMC>35		Finlanda
12	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu 3 antibiotice orale			Estonia	
13	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu 1-2 antibiotice orale			Franța	
14	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu tratament hipoglicemiant actual la doza maximă, după schimbări ale stilului de viață (dietă+exercitii fizice) și risc de hipoglicemii severe		•Restricționat HbA1c>8,5% după 6 luni	Italia	
15	Cotă GLP-1 de 1-5% la prescripțiile pentru diabet nebazate pe insulină aferente clasei (variază în funcție de regiune)				Germania
16	Utilizare doar după lipsa de rezultate în monoterapie: la pacienții la care utilizarea de metformină este considerată inadecvată				Grecia
17	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu metformină (nu s-a reușit atingerea unui nivel HbA1c < 7%), în combinație cu Met/Su; dubla și tripla terapie premise				Ungaria
18		•Restricționare doză la 1,2mg (1,8mg numai dacă: IMC>35)	•Restricționat la IMC> 30 •Restricționat la HbA1c>7 %		Slovacia
19	Doza maximă de antidiabetice orale	Tratament continuat după 6 luni dacă HbA1c cu 1%			Slovenia
20	Utilizare doar după lipsa de rezultate cu SU, metformin sau insulină sau în cazul în care acestea nu sunt adecvate				Suedia

DPP4i=inhibitori de dipeptil peptidază 4; HbA1c=Hb glicată; IMC =index de masă corporală; SGLT-2= co-transportorul 2 de Na+/glucoză; SU=sulfoniluree,



DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Dintre toate opțiunile terapeutice compensate în România, solicitantul a identificat 2 medicamente care respectă definiția comparatorului pentru liraglutidum, prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: lixisenatidum și exenatidum. Aplicantul a precizat că medicamentul cu DCI lixisenatidum (DC Lyxumia) nu se comercializează în România, conform datelor de piață furnizate de compania de cercetare de piață IMS-Quintiles. Prin urmare, comparatorul propus de către compania care a solicitat evaluarea, este DCI **exenatidum**, un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1).

Considerăm că medicamentul propus de companie respectă prevederile legislative în vigoare.

Menționăm că pentru efectuarea calculului terapiilor au fost luate în considerare prețurile medicamentelor prevăzute în Ordinul Ministrului sănătății nr. 251 din 13 martie 2017, publicat și completat recent prin O.M.S nr. 1.019/23.08.2018.

- **Liraglutidum**

Liraglutidum (Victoza 6 mg/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut) este condiționat în cutie x 3 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml soluție injectabilă/stilou, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 667,47 lei (222,49 lei/pen).

Conform RCP-ului Victoza 6 mg/ml, doza inițială este de 0,6 mg liraglutid pe zi. După cel puțin o săptămână de tratament, doza trebuie crescută la 1,2mg. În funcție de răspunsul clinic, după cel puțin o săptămână de tratament, este de așteptat ca unii pacienți să necesite o creștere a dozei de la 1,2 mg la 1,8 mg pentru a realiza un control glicemic mai bun. O doză zilnică mai mare de 1,8 mg nu este recomandată.

- **Schema 1 de tratament**

Având în vedere că un stilou injector (pen) preumplut conține 18 mg liraglutidă (în 3 ml) și considerând administrarea timp de 1 săptămână a dozei de 0,6 mg liraglutidă, urmată de administrarea timp de 51 săptămâni a dozei de 1,2 mg liraglutidă, **costul anual al tratamentului cu Victoza 6 mg/ml este 5347,17 lei** [0,6mg x 7zile + 1,2 mg x 7zile x 51 săptămâni] x (222,49 lei /18 mg)

- **Schema 2 de tratament**

Având în vedere că un stilou injector (pen) preumplut conține 18 mg liraglutidă (în 3 ml) și considerând administrarea timp de 1 săptămână a dozei de 0,6 mg liraglutidă, urmată de administrarea timp de 1 săptămână a dozei de 1,2 mg liraglutidă, continuată ulterior cu administrarea dozei de 1,8 mg, timp de 50 de săptămâni, **costul anual al tratamentului cu Victoza 6 mg/ml este 7942,53 lei** [0,6mg x 7zile + 1,2mg x 7zile + 1,8 mg x 7zile x 50 săptămâni] x (222,49 lei /18 mg)

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru liraglutidă este 1,2 mg.



- **Exenatidum**

Medicamentele cu DCI Exenatidum listate în CaNaMed sunt:

- **Byetta 10 mcg/doza (AstraZeneca AB, Suedia)** se comercializează în cutie x 1 stilou injector (pen) preumplut (60 doze), având un preț cu amănuntul maximal cu TVA 388,62 lei,
- **Byetta 5 mcg/doza (AstraZeneca AB, Suedia)** este condiționat în cutie x 1 stilou injector (pen) preumplut (60 doze) cutii cu un stilou injector (pen) preumplut (60 doze) cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 375,57 lei
- **Bydureon 2 mg (AstraZeneca AB, Suedia)** este condiționat în cutii cu 4 x un dispozitiv de administrare unică (un flacon x 2 ml pulbere + o seringă preumplută x 0,65 ml solvent + 2 ace pentru injecție) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 458,57 lei (114,64 lei/unitate).
- **Bydureon 2 mg (AstraZeneca AB Suedia)** este condiționat în ambalaj x 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu doza unică având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 458,57 lei (114,64 lei/unitate)

Conform RCP-ului Byetta, tratamentul cu exenatidă cu eliberare imediată trebuie inițiat cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic. Dozele mai mari de 10 μg BID nu sunt recomandate.

- **Schema 1 de tratament**

Considerând administrarea unei doze de 10 μg exenatidă zilnic (1 cp de 5 μg x 2/zi) timp de 365 de zile, **costul anual al tratamentului cu Byetta este 4882,41 lei (13 x 375,57)*.**

* Fiecare stilou injector are 60 de doze, necesare pentru 60 de zile. Pentru 1 an de zile sunt necesare 730 de doze (365 de zile x 2), însă 60 de doze x 12 luni asigură 720 de doze. Prin urmare sunt necesare 13 stilouri injectoare pentru a asigura tratamentul pentru 1 an de zile, chiar dacă nu vor fi consumate timp de 1 an de zile toate dozele din ultimul stilou.

- **Schema 2 de tratament**

Considerând administrarea unei doze de 10 μg exenatidă (1 cp de 5 μg x 2/zi) timp de 30 de zile și ulterior administrarea unei doze de 20 μg exenatidă (1 cp de 10 μg x 2/zi), timp de 335 de zile, **costul anual al tratamentului cu Byetta este 5039,01 lei (375,57 + 12 x 388,62).**

Conform RCP-ului Bydureon, doza recomandată este de 2 mg exenatidă o dată pe săptămână, iar fiecare flacon conține 2 mg exenatidă.

- **Schema 3 de tratament**

Costul anual al tratamentului cu Bydureon este 5961,28 lei (114,64 lei x 52).

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru exenatidă este 15 μg.

Având în vedere DDD pentru exenatidă costul anual al terapiei cu exenatidă (DC Byetta) este **4648,8225 lei (365/60 x 375,57 + 365/60 x 388,62)**



DUBLA TERAPIE

Liraglutid + Metformin vs. Exenatid+ Metformin

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

Prețul cu amanuntul maximal cu TVA cel mai mic, aferent medicamentului cu DCI metforminum, publicat în Ordinul Ministrului sănătății nr. 251 din 13 martie 2017, completat recent prin O.M.S nr. 1.019/23.08.2018 este de 34.15 lei și corespunde DC Metformin Arena 1000 mg (Arena Group SA -Romania) condiționat în flacon din PE x 200 comprimate (0,17 lei/cp).

În RCP Metformin Arena 1000 mg, sunt precizate următoarele recomandări de administrare:
„Doza inițială recomandată este de 500 mg clorhidrat de metformină (½ comprimat Metformin 1000 mg) de 2-3 ori pe zi. În cazul în care răspunsul glicemic nu este satisfăcător, doza zilnică se crește treptat, sub supraveghere medicală atentă, la intervale de câteva zile până la 2 săptămâni, până la atingerea dozei eficiente.

Doza maximă recomandată este de 3 g clorhidrat de metformină (3 comprimate Metformin 1000 mg) pe zi. Durata tratamentului depinde de evoluția afecțiunii ».

Pentru efectuarea costului anual al terapiei cu metformin s-a considerat doza de 2000 mg/zi ca fiind doza zilnică recomandată. Costul anual al terapiei cu metformin este 123,76 lei (2 x 0,17 x 7x 52).

Prin urmare, costul anual al dublei terapii:

	Schema de tratament	Asociere	Cost (lei)	Detaliul calcului
Liraglutid	1	Metformin	5470,93	5347,17 + 123,76
	2		8066,29	7942,53 + 123,76
Exenatid	1		5006,17	4882,41 + 123,76
	2		5162,77	5039,01 + 123,76
	3		6085,04	5961,28 + 123,76

➤ Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 1) + Metformin

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + metformin este mai mare cu 9.28% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + metformin, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 2) + Metformin

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + metformin este mai mare cu 5.96% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + metformin, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 3) + Metformin





Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + metformin este mai mic cu 10.09% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + metformin, determinând un impact bugetar negativ.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 1) + Metformin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + metformin este mai mare cu 61,12% comparativ cu prețul dublei terapii exenatid + metformin, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 2) + Metformin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + metformin este mai mare cu 56,23 % comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + metformin, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 3) + Metformin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + metformin este mai mare cu 32,55% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + metformin, determinând un impact bugetar pozitiv.

DUBLA TERAPIE

liraglutid + sulfoniluree vs. exenatid + sulfoniluree

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru glibenclamid este de 7mg.

Prețul cu amanuntul maximal cu TVA cel mai mic, aferent medicamentului cu DCI glibenclamidum, publicat în Ordinul Ministrului sănătății nr. 251 din 13 martie 2017, completat recent prin O.M.S nr. 1.019/23.08.2018 este de 46.36 lei și corespunde DC Metformin Arena 1000 mg (Arena Group SA -Romania) condiționat în cutie x 100 blistere Al/PVC x 10 comprimate (0.046 lei/cp).

În RCP Glibenclamid Arena 3,5 mg, comprimate, sunt precizate următoarele recomandări de administrare:

„ Pacienți cu vârsta sub 65 ani:

Doza inițială recomandată este de ½ - 1 comprimat Glibenclamid Arena 1,75 mg (0,875 mg - 1,75 mg glibenclamidă) sau de ½ comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg (1,75 mg glibenclamidă) pe zi, administrată înaintea micului dejun; apoi, doza se crește treptat cu câte ½ comprimat Glibenclamid Arena 1,75 mg sau cu ½ comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg, în funcție de valoarea glicemiei, repartizând doza înainte de cele 2-3 mese principale; doza va fi crescută la intervale de câteva zile.

Dozele zilnice de până la 3,5 mg glibenclamidă (2 comprimate Glibenclamid Arena 1,75 mg sau un comprimat Glibenclamid Arena 3,5 mg) pot fi administrate o singură dată, dimineața, la micul dejun, cu puțin lichid; dozele mai mari se vor diviza în două prize, dimineața și seara, administrate înainte de mese.

Pentru tratamentul de întreținere doza zilnică maximă recomandată este de 15 mg glibenclamidă, repartizată în 2-3 prize, înaintea meselor principale.

Pacienți cu risc

Persoane cu vârstă mai mare de 65 ani



Se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 1,75 mg glibenclamidă pe zi. Această doză poate fi crescută progresiv până la echilibrarea satisfăcătoare a glicemiei, cu respectarea unui interval minim de 7 zile între creșterea dozei și monitorizarea glicemiei;

Alți pacienți cu risc: la cei denutriți sau cu alterarea marcată a stării generale, la cei cu aport caloric neregulat, în prezența insuficienței renale sau hepatice

Se recomandă inițierea tratamentului cu doza cea mai mică posibil și intervalul de creștere se va respecta cu strictețe, pentru a evita hipoglicemia,,.

Pentru efectuarea costului anual al terapiei cu glibenclamid s-a considerat doza de 7mg ca fiind doza zilnică recomandată. Costul anual al terapiei cu glibenclamid este 33.488 lei (0.046 X2x 7 X 52).

Prin urmare, costul anual al dublei terapii:

	Schema de tratament	Asociere	Cost (lei)	Detaliul calcului
liraglutid	1	glibenclamid	5380,658	5347,17 + 33,488
	2		7976,018	7942,53 + 33,488
exenatid	1		4915,898	4882,41 + 33,488
	2		5072,498	5039,01 + 33,488
	3		5994,768	5961,28 + 33,488

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 1) + Sulfoniluree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mare cu 9,45% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamid, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 2) + Sulfoniluree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mare cu 6,075% comparativ cu prețul dublei terapii exenatid + glibenclamid, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 3) + Sulfoniluree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mic cu 10,24% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamidă, producând un impact bugetar negativ.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 1) + Sulfoniluree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mare cu 62,24% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamid, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 2) + Sulfoniluree**



Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mare cu 57,24% comparativ cu prețul dublei terapii exenatid + glibenclamid, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 3) + Sulfoniluree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + glibenclamidă este mai mare cu 33,04% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamidă, producând un impact bugetar pozitiv.

DUBLA TERAPIE

Liraglutid + Insulin vs. Exenatid + Insulin

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

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic, aferent medicamentului cu DCI Insulinum Detemir, publicat în Ordinul Ministrului sănătății nr. 251 din 13 martie 2017, completat recent prin O.M.S nr. 1.019/23.08.2018 este de 271,57 lei și corespunde DC Levemir Penfill 100U/ml, medicament condiționat în cutie x 5 cartușe x 3 ml (54,314 lei preț/cartuș).

Conform RCP Levemir Penfill 100U/ml,

- „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. ...
- ...1 cartuș conține 3 ml echivalent cu 300 unități. „

Considerând doza de 40 UI/zi ca fiind doza zilnică recomandată, costul anual al terapiei cu insulina este 2643,28 lei (54,314x 365x 40/300).

Prin urmare, costul anual al dublei terapii:

	Schema de tratament	Asociere	Cost (lei)	Detaliul calcului
liraglutid	1	Insulină	7990,45	5347,17 + 2643,28
	2		10586,81	7942,53 + 2643,28
exenatid	1		7525,69	4882,41 + 2643,28
	2		7682,29	5039,01 + 2643,28
	3		8604,56	5961,28 + 2643,28

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Insulină versus Exenatid (Schema 1) + Insulină**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + insulina este mai mare cu 6,17% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + insulina, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Insulină versus Exenatid (Schema 2) + Insulină**



Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + insulină este mai mare cu 4,01% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + insulină, producând un impact bugetar neutru.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Insulin versus Exenatid (Schema 3) + Insulin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + glibenclamidă este mai mic cu 7,13% comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamidă, producând un impact bugetar negativ.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Insulin versus Exenatid (Schema 1) + Insulin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + glibenclamidă este mai mare cu 40,67 % comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamidă, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Insulin versus Exenatid (Schema 2) + Insulin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutidă + glibenclamidă este mai mare cu 37,80 % comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamidă, producând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Insulin versus Exenatid (Schema 3) + Insulin**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul dublei terapii liraglutid + glibenclamid este mai mare cu 23,03 % comparativ cu prețul dublei terapii exenatidă + glibenclamid, producând un impact bugetar pozitiv.

TRIPLA TERAPIE

Liraglutid + Metformin + Sulfoniluree vs. Exenatid + Metformin + Sulfoniluree

Costul anual al triplei terapii:

	Schema de tratament	Asociere	Asociere	Cost (lei)	Detaliul calcului
Liraglutid	1	Metformin	Glibenclamid	5504,418	5347,17 + 123,76 +33,488
	2			8099,778	7942,53 + 123,76 +33,488
Exenatid	1			5039,658	4882,41 + 123,76+33,488
	2			5196,258	5039,01 + 123,76 +33,488
	3			6118,528	5961,28 + 123,76+33,488

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mare cu 9,22% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree**



Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mare cu 5,93% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 3) + Metformin + Sulfoniuree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mic cu 10,03% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar negativ.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mare cu 60,72% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mare cu 57,87% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 3) + Metformin + Sulfoniuree**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ sulfoniuree este mai mare cu 32,38% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ sulfoniuree, determinând un impact bugetar pozitiv.

TRIPLA TERAPIE

Liraglutid + Metformin + tiazolidindionă vs. exenatidă + metformin + tiazolidindionă

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie (DDD) pentru pioglitazonă este de 30 mg.

Prețul cu amanuntul maximal cu TVA cel mai mic, aferent medicamentului cu DCI Pioglitazonum, publicat în Ordinul Ministrului sănătății nr. 251 din 13 martie 2017, completat recent prin O.M.S nr. 1.019/23.08.2018 este de 51,80 lei și corespunde DC Pioglitazona Torrent 30 mg, medicament condiționat în cutie x blistere PVC-PE-PVDC/Al x 30 comprimate (1,72 lei/cp).

Conform RCP Pioglitazona Torrent 30 mg,
„tratamentul cu pioglitazonă poate fi inițiat cu doza de 15 sau 30 mg, o dată pe zi. Doza poate fi crescută treptat, până la 45 mg o dată pe zi.,,



Pentru efectuarea costului anual al terapiei cu pioglitazona s-a considerat doza de 30 mg ca fiind doza zilnică recomandată. Costul anual al terapiei cu pioglitazonă este 626,08 lei (1,72 x 7 x 52).

Prin urmare, costul anual al triplei terapii:

	Schema de tratament	Asociere	Asociere	Cost (lei)	Detaliul calcului
Liraglutid	1	Metformin	Tiazolidindionă	6097,01	5347,17 + 123,76 + 626,08
	2			8692,37	7942,53 + 123,76 + 626,08
Exenatid	1			5632,25	4882,41 + 123,76 + 626,08
	2			5788,85	5039,01 + 123,76 + 626,08
	3			6711,12	5961,28 + 123,76 + 626,08

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindion**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mare cu 8,25% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindion**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mare cu 5,32% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 3) + Metformin + Tiazolidindionă**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mic cu 9,15% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar negativ.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă**

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mare cu 54,33% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă**





Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mare cu 50,15% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar pozitiv.

➤ **Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatid (Schema 3) + Metformin + Tiazolidindion**

- Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul triplei terapii liraglutidă + metformin+ tiazolidindionă este mai mare cu 29,52% comparativ cu prețul triplei terapii exenatidă + metformin+ tiazolidindionă, determinând un impact bugetar pozitiv.

Referitor la medicamentul cu DCI **lixisenatidum**, precizăm că acesta este comercializat pe teritoriul României, în doza de 10 µg soluție injectabilă fiind condiționat în cutie x 1 silou injector (pen) preumplut de culoare verde x 3 ml soluție care eliberează 14 doza a câte 10 µg având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 180,60 lei.

Precizam ca Lyxumia 20 µg sol inj. și nici Lyxumia 10 µg + Lyxumia 20 µg ambalaj pentru inițiere tratament sol inj. nu se comercializează în acest moment.

Costul anual al tratamentului cu Lyxumia 10 mg este **4695,6** lei (52 x 180,60/2).

Comparând costurile anuale ale celor două terapii, se constată că prețul terapiei cu liraglutid, utilizând schema 1, este mai mare cu 13,87% comparativ cu prețul terapiei cu lixisenatid, producând un impact bugetar pozitiv, iar prețul terapiei cu liraglutid utilizând schema 2, este mai mare cu 69,15% comparativ cu prețul terapiei cu lixisenatidă, producând un impact bugetar pozitiv.

Precizăm că, indiferent de asocierea celor două terapii (liraglutid și lixisenatid) cu: metotrexat, sulfoniuree, insulina, sau cu terapii duble, precum metformin + sulfoniuree sau metformin+ tiazolidindionă, impactul bugetar determinat de liraglutid rămâne pozitiv.





5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS - BT important pentru următoarele asocieri:		
1. în asociere cu Metformin		
2. în asociere cu Sulfoniuree		
3. în asociere cu Metformin și Sulfoniuree	15	15
4. în asociere cu Metformin și Tiazolidindionă		
5. în asociere cu Metformin și Insulină		
1.2. HAS – BT insuficient în dublă terapie, în asociere cu o insulină bazală	0	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE - nu a fost publicat raportul de evaluare		
SMC –recomandă rambursarea medicamentului liraglutidum pentru următoarele asocieri:		
6. în asociere cu Metformin		
7. în asociere cu Sulfoniuree	15	15
8. în asociere cu Insulină bazală		
9. în asociere cu Metformin și Sulfoniuree		
10. în asociere cu Metformin și Tiazolidindionă		
2.2. IQWIG – nu a fost publicat raportul tehnic	0	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE		
Statutul de compensare al DCI liraglutidum în statele membre ale UE -24 state	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
• impact bugetar negativ:		
1. Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 3) + Metformin		
2. Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniuree versus Exenatidă (Schema 3) + Sulfoniuree		
3. Liraglutid (Schema 1) + Insulină versus Exenatidă (Schema 3) + Insulină	30	30
4. Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatidă (Schema 3) + Metformin + Sulfoniuree		
5. Liraglutidă (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 3) + Metformin + Tiazolidindionă		
• impact bugetar neutru:		
1. Liraglutid (Schema 1) + Insulină versus Exenatidă (Schema 2) + Insulină	15	15



<ul style="list-style-type: none"> • impact bugetar pozitiv: <ul style="list-style-type: none"> ❖ asocierea cu metformin <ol style="list-style-type: none"> 1. Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 2) + Metformin 2. Liraglutid (Schema 1) + Metformin versus Exenatid (Schema 2) + Metformin 3. Liraglutid (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 1) + Metformin 4. Liraglutidă (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 2) + Metformin 5. Liraglutidă (Schema 2) + Metformin versus Exenatid (Schema 3) + Metformin ❖ asocierea cu sulfoniuree <ol style="list-style-type: none"> 5. Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 1) + Sulfoniluree 6. Liraglutid (Schema 1) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 2) + Sulfoniluree 7. Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 1) + Sulfoniluree 8. Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 2) + Sulfoniluree 9. Liraglutid (Schema 2) + Sulfoniluree versus Exenatid (Schema 3) + Sulfoniluree ❖ asocierea cu insulina <ol style="list-style-type: none"> 1. Liraglutid (Schema 1) + Insulină versus Exenatid (Schema 1) + Insulină 2. Liraglutid (Schema 2) + Insulină versus Exenatid (Schema 1) + Insulină 3. Liraglutid (Schema 2) + Insulină versus Exenatid (Schema 2) + Insulină 4. Liraglutid (Schema 2) + Insulină versus Exenatid (Schema 3) + Insulină ❖ asocierea cu metformin + sulfoniuree <ol style="list-style-type: none"> 1. Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree 2. Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree 3. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatid (Schema 1) + Metformin + Sulfoniuree 4. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatidă (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree 5. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Sulfoniuree versus Exenatidă (Schema 3) + Metformin + Sulfoniuree ❖ asocierea cu metformin + tiazolidindionă <ol style="list-style-type: none"> 1. Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă 2. Liraglutid (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă 3. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 1) + Metformin + Tiazolidindionă 4. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă 5. Liraglutid (Schema 2) + Metformin + Tiazolidindionă versus Exenatidă (Schema 3) + Metformin + Tiazolidindionă 	0	0
TOTAL PUNCTAJ		
- în asociere cu metformin - în asociere cu sulfoniuree - în asociere cu metformin și sulfoniuree - în asociere cu metformin și tiazolidindionă		85 de puncte
- în asociere cu insulină		70 de puncte



6. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Liraglutidum** administrat *în asociere cu metformin, sau cu sulfoniuree, sau cu metformin și sulfoniuree, sau cu metformin și tiazolidindionă*, **întrunește punctajul de admitere necondiționată în Listă** 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 Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Liraglutidum** administrat *în asociere cu insulină*, **întrunește punctajul de admitere condiționată în Listă** 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.

7. RECOMANDARE

Este necesară **elaborarea protocoalelor terapeutice** pentru medicamentul cu DCI **Liraglutidum** cu indicația: „*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*”.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu