



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI COMBINAȚII: INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART

INDICAȚIE: *Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani*

Data depunerii dosarului 02.03.2021

Numărul dosarului 4631

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI Combinații: Insulinum Degludec + Insulinum Aspart
1.2. DC: Ryzodeg 100 unități/ml
1.3 Cod ATC: A10AD06
1.4 Data eliberării APP: 21 ianuarie 2013
1.5. Deținătorul de APP: Novo Nordisk A/S, Danemarca
1.6. Tip DCI: Asocieri de două sau mai multe DCI-uri
1.7. Forma farmaceutică:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (FlexTouch)
Concentrație	1 ml de soluție conține insulină degludec/insulină aspart 100 unități în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec și 1,05 mg insulină aspart)
Calea de administrare	administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 5 stilouri injectoare (FlexTouch) preumplute a 3 ml

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

	Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (FlexTouch)
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	308,06 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	20,54 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică

Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.

Doza recomandată

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2

Ryzodeg poate fi administrat o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinație cu medicamente antidiabetice orale, precum și în combinație cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Ryzodeg o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la administrarea de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia. Împărțiți doza conform nevoilor individuale ale pacienților și administrați-o împreună cu mesele principale.



Pacienții cu diabet zaharat de tip 1

Ryzodeg poate fi administrat o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei

Ryzodeg permite flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

Durata medie a tratamentului

Nu este specificată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Ryzodeg poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Insuficiență renală și hepatică

Ryzodeg poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. 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 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Ryzodeg, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcție de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Ryzodeg trebuie utilizat cu precauție la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr.4, Anexa 1 din Ordinul nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr.861/2014, în cazul combinațiilor în doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care: „costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) ale combinației sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat (pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în Listă, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este



obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

**) Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic. 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/biosimilarele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice/biosimilare cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării."*

Menționăm că pentru cele 2 monocomponente ale combinației cu doze fixe, Ryzodeg 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut, există pe piața românească medicamentele inovative Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut și NovoRapid FlexPen 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut, iar acestea sunt compensate în Listă și ambele monocomponente sunt rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă.

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe, Ryzodeg 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concentrație/UT	Indicație(conform RCP)	HG 720/2008
Ryzodeg FlexTouch	Insulină Degludec /Insulină Aspart	Novo Nordisk A/S	A10AD06	1 ml de soluție conține insulină degludec/insulină aspart 100 unități în raport 70/30	Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.	Propunere de includere în Sublista C, Secțiunea C2, P5
Tresiba FlexTouch	Insulină Degludec	Novo Nordisk A/S	A10AE06	100 unități/ml	Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.	Sublista C/C2, P5 poziția 42
NovoRapid FlexPen	Insulină Aspart	Novo Nordisk A/S	A10AB05	100 unități/ml	Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste.	Sublista C/C2, P5, poziția 3



Conform RCP:

Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut (ambalaj cu 5 stilouri injectoare preumplute)

Indicație: Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

Compoziția calitativă și cantitativă

Un stilou injector preumplut conține insulină degludec 300 unități în 3 ml soluție.

1 ml soluție conține insulină degludec 100 unități (echivalent cu 3,66 mg insulină degludec)

Forma farmaceutică - soluție injectabilă în stilou injector preumplut (FlexTouch).

Doze/ Calea de administrare

Acest medicament este o insulină bazală pentru administrare subcutanată o dată pe zi în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei.

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.

La pacienții cu diabet de tip 2, acest medicament poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asocieră 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.

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 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.

Tresiba este disponibil în două concentrații. Pentru ambele concentrații, doza necesară se măsoară în unități. Cu toate acestea, schemele de tratament diferă între cele două concentrații ale medicamentului.

- Pentru Tresiba 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1–80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate. Contorul dozelor indică numărul de unități indiferent de concentrație și **nu** trebuie făcută conversia dozelor în cazul transferului unui pacient la o altă concentrație.

Inițierea tratamentului

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Tresiba este recomandat o dată pe zi, în asocieră cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină



Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate altor tratamente antidiabetice concomitente.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 2

Pentru pacienții cu diabet de tip 2 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.

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:

- schimbarea insulinei bazale administrate de două ori pe zi cu Tresiba
- schimbarea insulinei glargin (300 unități/ml) cu Tresiba.

Pacienți cu diabet zaharat de tip 1

Pentru pacienții cu diabet de tip 1, 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.

Utilizarea Tresiba în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2

În cazul asocierii Tresiba la agoniști de receptor GLP-1, doza zilnică recomandată este de 10 unități și se ajustează apoi individual. În cazul asocierii agoniștilor 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.

NovoRapid FlexPen 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut (ambalaj cu 5 stilouri injectoare preumplute)

Indicație: Tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste.

Compoziția calitativă și cantitativă

NovoRapid FlexPen 1 stilou injector preumplut conține 3 ml echivalent cu 300 unități. 1 ml soluție conține insulină aspart (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități.

Forma farmaceutică - soluție injectabilă în stilou injector preumplut, Flexpen.

Doze/ Calea de administrare

Potența analogilor de insulină, incluzând insulina aspart este exprimată în unități, în timp ce potența insulinei umane este exprimată în unități internaționale. Doza de NovoRapid este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, NovoRapid trebuie utilizat în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită.

Suplimentar, NovoRapid flacon și NovoRapid PumpCart poate fi utilizat în perfuzie continuă subcutanată de insulină (PCSI) în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină.



NovoRapid flacon poate fi utilizat și dacă administrarea intravenoasă a insulinei aspart, de către medici sau personalul medical este aplicabilă. Monitorizarea glicemiei și ajustarea dozelor de insulină sunt recomandate pentru obținerea unui control glicemic optim.

În mod obișnuit, necesarul individual de insulină pentru adulți și copii este între 0,5 și 1,0 unitate/kg și zi. În regimul de tratament bazal-bolus, 50–70% din necesarul de insulină poate fi asigurat de NovoRapid, iar restul de insulină cu acțiune intermediară sau de lungă durată. Ajustarea dozei poate fi necesară dacă pacienții își intensifică activitatea fizică, își modifică dieta obișnuită sau în timpul bolilor asociate.

Administrarea cu FlexPen

NovoRapid FlexPen este un stilou injector preumplut (cu cod de culoare) conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist cu o lungime de până la 8 mm. FlexPen administrează 1–60 unități în trepte de câte 1 unitate. NovoRapid FlexPen este indicat doar pentru injectare subcutanată.

Analiza cost-minimizare a celor două terapii presupune compararea a două tratamente echivalente terapeutice. Ca urmare, ne vom raporta la aceeași formă farmaceutică, pentru cele două monocomponente, cu forma farmaceutică a combinației, respectiv soluție injectabilă în stilou injector preumplut.

De asemenea, concentrația substanțelor active corespunzătoare numărului de stilouri injectoare cuprinse în ambalajul combinației trebuie să fie egală cu concentrația substanțelor active corespunzătoare numărului de stilouri injectoare cuprinse în ambalajele celor două monocomponente ale combinației fixe.

Dozele medii zilnice de întreținere (DDD), conform WHO, pentru substanțele active corespunzătoare combinației fixe și monocomponentelor sunt următoarele:

DDD Insulinum degludec = 40 unități/zi

DDD Insulinum aspart = 40 unități/zi

DDD Insulinum degludec+Insulinum aspart = 40 unități/zi

Analiza costurilor terapiei (DDD anuale) pentru combinația Ryzodeg și pentru medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației

DC	DCI	Ambalaj	Concentrație /ambalaj	DDD/ zi	Nr.DDD/ ambalaj	PAM max. cu TVA/ambalaj (lei)	Prețul DDD (lei)	Costul terapiei/an (lei)
Ryzodeg 100 unități/ml sol.inj. în stilou injector preumplut	Insulină degludec +Insulină aspart	5 stilouri injectoare preumplute	100 unit.x 3ml x 5 st.inj.= 1500 unit.	40 unit.	1500/40 =37,5	308,06	308,06/37,5= 8,21	8,21 x 365 = 2.996,65

Tresiba 100 unități/ml sol.inj.în stilou injector preumplut	Insulină degludec	5 stilouri injectoare preumplute	100 unit.x 3ml x 5 st.inj.= 1500 unit.	40 unit.	1500/40 =37,5	327,84	327,84/37,5= 8,74	8,74 x 365 = 3.190,1
NovoRapid 100 unități/ml sol.inj. în stilou injector preumplut	Insulină aspart	5 stilouri injectoare preumplute	100 unit.x 3ml x 5 st.inj.= 1500 unit.	40 unit.	1500/40 =37,5	175,66	175,66/37,5 = 4,68	4,68 x 365 = 1.708,2
Suma costului anual al monocomponentelor								4.898,3

În urma analizei costurilor terapiei se observă faptul că costul terapiei cu combinația fixă DC Ryzodeg generează un impact bugetar anual negativ de 38,38 % față de suma costurilor monocomponentelor luate separat.

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al terapiei cu DCI combinația Insulinum degludec + Insulinum aspart **mai mic** față de suma costurilor individuale asociate componentelor combinației.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea combinației 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, SUBLISTA C - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2 - DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P5: Programul național de diabet zaharat - Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat.*

Referințe bibliografice:

1. WHOCC – Indicele ATC/DDD 2021 (*WHOCC - ATC/DDD Index*)
2. RCP Ryzodeg (*Ryzodeg, INN-insulin degludec/insulin aspart (europa.eu)*)
3. RCP Novorapid (*NovoRapid, INN-insulin aspart (europa.eu)*)
4. RCP Tresiba (*Tresiba, INN-insulin degludec (europa.eu)*)

Raport finalizat la data de: 05.10.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu