



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)

INDICAȚIE:

în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală

Data depunerii dosarului

09.10.2018

Număr dosar

7629

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior față de costurile anuale, luate separat pentru componentele combinației



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (Insuline Glargine + Lixisenatidum)
1.2. DC: Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1.3. Cod ATC: A10AE54
1.4. Data eliberării APP: 11/01/2017
1.5. Deținătorul de APP: sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008, Paris, Franța
1.6. Tip DCI: asocieri de două sau mai multe DCI-uri
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	100 unități/ml + 33 micrograme/ml. Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin 300 unități și lixisenatidă 100 micrograme în 3 ml soluție.
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 5 stilouri injectoare (pen-uri)

- 1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	596.8 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (pen) 1 pen= Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin* 300 unități și lixisenatidă 100 micrograme în 3 ml soluție	119.36lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Suliqua [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Suliqua este indicat la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.	Suliqua 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10-20 µg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)). Fiecare treaptă de dozare conține insulină glargin 1 unitate și lixisenatidă 0,33 micrograme. Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥30 și <60 unități: 30 trepte de dozare (30 unități/10 µg)**	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

* unități insulină glargin (100 unități/ml) / µg lixisenatidă



** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de Suliqua.
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml).
- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de Suliqua.
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml).

Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 μ g lixisenatidă, ceea ce corespunde la **60 trepte de dozare**.

Informații suplimentare din RCP

Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține insulină glargin* 300 unități și lixisenatidă 100 micrograme în 3 ml soluție. Fiecare ml conține insulină glargin 100 unități și lixisenatidă 33 micrograme. Fiecare treaptă de dozare conține insulină glargin 1 unitate și lixisenatidă 0,33 micrograme.

Suliqua trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de Suliqua se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus alimentar.

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare.

- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze >40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze totale zilnice >60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat Suliqua.

Ajustarea dozei și a orei de administrare a Suliqua trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

Suliqua poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu Suliqua la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

Insuficiență renală

Suliqua nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii



metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează Suliqa, pot fi necesare monitorizarea frecvență a glicemiei și ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecvență a glicemiei și ajustarea dozei de Suliqa.

Copii și adolescenți

Suliqa nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți

Conform informațiilor de pe site-ul WHO-ATC [2,3],

- Doza zilnică definită (DDD) pentru Combinații (Insuline Glargine + Lixisenatidum) nu a fost stabilită.
- DDD pentru insulina glargine este 40 U.
- DDD pentru lixisenatide este 20mcg.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform Ordinului 861/2014, în cazul combinațiilor cu 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) pentru combinație sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația va fi inclusă în Lista medicamentelor compensate în cazul în care costurile anuale sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor anuale ale componentelor luate separat. În ceea ce privește componentele combinației, au fost folosite pentru comparație cele mai ieftine generice prezente în Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor Autorizate de Punere pe Piață în România.

În Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor Autorizate de Punere pe Piață în România și a Prețurilor de Referință Generice ale acestora (CaNaMed), ediția Noiembrie 2018, sunt prezentate următoarele medicamente corespunzătoare componentelor Combinației (Insuline Glargine 100 unități/ml + Lixisenatidum 33 micrograme/ml):

- Abasaglar soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut 100 UI/ml, (DCI Insulinum Glargine), biosimilar, DAPP Eli Lilly Regional Operations GmbH – Austria, medicament condiționat în ambalaj x 10 stilouri preumplute/ pen (2 cutii x 5 pen) a 3 ml, cu prețul cu amănuntul maximal cu TVA **407,25** lei.
- Lantus SoloStar 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, (DCI Insulinum Glargine), medicament inovativ, DAPP sanofi - aventis Deutschland GmbH - Germania, medicament condiționat în Cutie x 5 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute x 3 ml (3 ani), cu prețul cu amănuntul maximal cu TVA **229,83** lei.



- Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă (DCI Lixisenatidum), medicament inovativ, DAPP sanofi - aventis groupe – Franta, medicament condiționat în cutie x 1 silou injector (pen) preumplut de culoare verde x 3 ml soluție care eliberează 14 doze a câte 10 mcg, cu prețul cu amănuntul maximal cu TVA **190,22** lei.

Conform O.M.S 487/2017, costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Combinația este inclusă dacă valorile costurilor anuale sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DD anuale ale componentelor luate separat. În ceea ce privește componentele combinației, au fost folosite pentru comparație cele mai ieftine generice prezente în Catalogul Național al Prețurilor Medicamentelor Autorizate de Punere pe Piață în România.

În tabelul următor sunt prezentate indicațiile și dozele recomandate pentru componentele combinației evaluate [4,5]:

Tabel 1: RCP Insulinum Glargine și Lixisenatidum

Medicament- Denumire comercială	Indicația conform RCP	Dozele de administrare recomandate conform RCP
Lyxumia	<i>pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, în asociere cu medicamente hipoglicemiante, administrate pe cale orală, și/sau cu insulină bazală, în vederea obținerii controlului glicemic în cazul în care acestea, împreună cu dieta și exercițiul fizic, nu asigură un control adecvat al glicemiei</i>	<p>Doza de inițiere: schema de tratament se inițiază cu o doză de 10 µg lixisenatidă, administrată o dată pe zi, timp de 14 zile.</p> <p>Doza de întreținere: în ziua 15 se inițiază administrarea unei doze fixe de întreținere a 20 µg lixisenatidă, o dată pe zi.</p> <p>În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu metformină, doza curentă de metformină se poate administra în continuare nemodificată.</p> <p>În cazul asocierii Lyxumia la tratamentul existent cu o sulfoniluree sau cu o insulină bazală, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau de insulină bazală, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.</p> <p>Lyxumia nu trebuie administrat în asociere cu insulină bazală și o sulfoniluree, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.</p>



Lantus Solostar	<i>tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste</i>	Lantus trebuie administrat o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi. Schema de administrare a dozei (doza și momentul administrării) trebuie ajustată în mod individual. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, Lantus poate fi administrat și în asociere cu medicamente antidiabetice orale.
------------------------	---	--

Datele necesare estimării impactului bugetar sunt expuse în tabelul 2:

Tabel 2: Insulinum Glargine, Lixisenatidum și Combinații (Insuline Glargine + Lixisenatidum) conform CaNaMed ianuarie 2019:

DCI	DC	Firma	Conc./pen	Pret maximal cu TVA/pen
Insulinum Glargine	Lantus SoloStar 100 unități/ml injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	sanofi-aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main, Germania	100 U/ml	45,966 lei
Lixisenatidum	Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă	sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F – 75008 Paris Franța	10 mcg	190,22 lei
Combinații (Insuline Glargine + Lixisenatidum)	Suliqua 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F-75008, Paris, Franța	100 U/ml + 50 mcg/ml	119,36 lei



Tabel 3: Prețurile componentelor luate separat

DCI	DC	FIRM A PROD	Concentrații e per UT	Concentrație per ambalaj	DDD confor m OMS	Nr. DDD per ambala j	Prêt maximal cu TVA/amb *	Pret maximal cu TVA/amb/DD D
Insuline glargine	Lantus	Sanofi	100UI/ml	5 cartuse x 3 ml 100*3*5=1500 UI	40 UI	1500 UI/40= 37.5 DDD	229.83 lei	229.83/37.5= 6,12 lei
lixisenatid um	Lyxumia	Sanofi	10 mcg	1 stilou injector (pen) preumplut de culoare verde x 3 ml continand 50 µg /ml => 150 mcg	20 mcg	150mc g/20= 7.5 DDD	190.22	190.22/7.5 = 25,36 lei

*conform CaNaMed ian 2019

❖ Costuri anuale

Suma costurilor componentelor combinației insulina glargine 40UI + lixisenatidum 20 mcg este 6,12 RON + 25,36 RON, însemnând 31,48 Ron/zi. Costul anual al combinației insulina glarginum 40 UI + lixisenatidum 20 mcg considerând ca doza zilnică recomandată de 40 UI și 20 mcg, conform OMS, este de 31,48 * 365 zile = **11.490,2 RON**

$229,5/1.500 \text{ UI} = 0,153 \text{ RON/UI glarginum.}$

$596,8 - 229,5 = 367,3 \Rightarrow 367,3/500 = 0,7346 \text{ Ron/mcg lixisenatidum}$

Doza pe zi (conform OMS) : $0,153 * 40 + 0,7346 * 20 = 20,8 \text{ RON}$

Costul anual al tratamentului cu Suliqua este $365 * 20,8 = \mathbf{7592 \text{ RON}}$

Comparând costurile anuale ale combinației dintre insulinum glargine și lixisenatidum versus asocierea acestor componente, se constată că medicamentul evaluat determină un impact bugetar negativ, medicamentul Suliqua fiind mai ieftin cu **33,92%** față de asocierea dintre insulinum glargine și lixisenatidum.

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al combinației propuse mai mic față de costurile luate separat pentru componentele combinației. Prin urmare, sunt întrunite **condițiile admiterii tehnologiei evaluate 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.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru combinații (insuline glargine + lixisenatidum) cu indicația:
„în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală,, .

Referințe bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Suliqa 100 unități/ml + 50 micrograme/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, actualizat în 10/10/2017, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004243/WC500224673.pdf, accesat în decembrie 2017
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, insulin glargine, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10AE04, accesat în decembrie 2017
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, lixisenatide, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BJ03, accesat în decembrie 2017
4. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Lyxumia 10 micrograme soluție injectabilă http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf, accesat în decembrie 2017
5. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Lantus SoloStar 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf, accesat în decembrie 2017

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu