



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

**DCI: INSULINUM DEGLUDEC**

*indicația: tratamentul diabetului zaharat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an*

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>05.10.2021</b>
<b>Număr dosar</b>	<b>17058</b>

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**





## 1. DATE GENERALE

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut</b>
<b>Concentrația</b>	100 unități/ml
<b>Calea de administrare</b>	subcutanată
<b>Mărimea ambalajului</b>	Cutie cu 5 stilouri injectoare preumplute (FlexiTouch) x3ml soluție injectabilă

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

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>322,76 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	64,55 lei

## 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut

<b>Indicație terapeutică</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Durata medie a tratamentului conform RCP</b>
<b>Tresiba 100 unități/ml soluție injectabilă este indicată în tratamentul diabetului zaharat la adulți, la adolescenți și copii</b>	<p>➤ <u>Inițierea tratamentului:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Pacienți cu diabet zaharat de tip 2</b> : doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de</li></ul>	Nu se menționează.



**de la vârsta de 1 an.**

- ✓ **La pacienții cu diabet de tip 2: Tresiba poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.**
- ✓ **La pacienții cu diabet de tip 1: Tresiba trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor.**

ajustări individuale ale dozei.

- **Pacienți cu diabet zaharat de tip 1:** Tresiba este recomandat o dată pe zi, în asociere 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 momentul administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.
  - **Pacienți cu diabet zaharat 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** - 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 agonști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2:
  - În cazul asocierii Tresiba la agonștii de receptor GLP-1 doza zilnică recomandată este de 10 unități și se ajustează apoi individual.
  - În cazul asocierii agonștilor de receptor GLP-1 la Tresiba se recomandă reducerea dozei de Tresiba cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.
- 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.

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



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

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

### 1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Insulinum degludec este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P5: Programul național de diabet zaharat, Tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 42.

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23, cod (A10AE06): DCI Insulinum Degludec**

##### **I. Indicații**

*Tratamentul diabetului zaharat la adulți*

##### **II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

*Pacienți adulți, cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină*

##### **III. Doze și mod de administrare**

**Doze:** Degludec 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 (U). O (1) unitate (U) de insulină degludec corespunde la 1 unitate internațională (UI) de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin sau 1 unitate de insulină detemir.

La pacienții cu diabet de tip 2, Degludec poate fi administrat în monoterapie sau în oricare asociere cu medicamente antidiabetice orale, agoniști de receptor GLP-1 sau insulină de tip bolus.

La pacienții cu diabet de tip 1, Degludec trebuie asociat cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru a acoperi necesarul de insulină în timpul meselor. Degludec 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.

Similar tuturor insulinelor, poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

#### **Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.**

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

#### **Inițierea tratamentului.**

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.

- Conversia 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 sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

**a. Pacienți cu diabet zaharat de tip 2.** Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal, bazal-bolus, premixat sau auto-mixat, schimbarea insulinei bazale cu Degludec 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



### **b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.**

Pentru pacienții cu diabet 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.

#### **Combinatii terapeutice**

#### **Utilizarea Degludec în asociere cu agoniști de receptor GLP-1 la pacienți cu diabet zaharat tip 2.**

În cazul asocierii agoniștilor de receptor GLP-1 la Degludec se recomandă reducerea dozei de Degludec cu 20% pentru a micșora riscul de hipoglicemie. După aceea, doza se ajustează individual.

#### **Grupuri speciale de pacienți**

**Pacienți vârstnici** (cu vârsta  $\geq 65$  ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiență renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

#### **Mod de administrare**

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1 - 80 unități în trepte de câte o unitate.

- Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.
- Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbția.
- Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei**.

### **V. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (Glicerol, metacrezol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile).

### **VI. Precauții, atenționări**

#### **Precauții speciale pentru utilizare.**

**a. Hipoglicemie.** Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie. Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv cu insulină), pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare pot să dispară.

#### **b. Creșterea/Scăderea necesarului de insulină.**



*Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.*

*Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de insulină. Similar insulinelor bazale, efectul prelungit al Degludec poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.*

**c. Hiperglicemie.** *În situații de hiperglicemie severă se recomandă administrarea de insulină cu acțiune rapidă. Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului la pacienții care necesită administrarea de insulină pot duce la hiperglicemie și, potențial, la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea apetitului și respirație cu miros de acetonă. La pacienții cu diabet zaharat de tip 1, evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, potențial letală. Trecerea de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Schimbarea tipului, a mărcii sau a fabricantului de insulină trebuie efectuată numai sub supraveghere medicală și poate duce la necesitatea schimbării dozei.*

**d. Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină.** *Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.*

**e. Tulburări oculare.** *Intensificarea tratamentului cu insulină urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemic se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemic scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.*

**f. Evitarea erorilor de medicație.** *Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.*

**g. Anticorpi anti-insulină.** *Administrarea insulinei poate determina formarea anticorpilor anti-insulină. În rare cazuri, prezența acestor anticorpi anti-insulină poate necesita ajustarea dozelor de insulină pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.*

**Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.**





Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei. Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei. Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină. Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

### **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.**

**a. Sarcina.** Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Degludec la gravide.

Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

**b. Alăptarea.** Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

**c. Fertilitatea.** Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

### **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

### **Reacții adverse**

**Hipoglicemia** este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1).



Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină.

Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

**Tabel 1 Reacții adverse la utilizarea insulinei Degludec**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Tip</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate, Urticarie	Rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie	Foarte frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Lipodistrofie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Reacții la nivelul locului de administrare Edem perferic	Frecvente Mai puțin frecvente

**Tulburări ale sistemului imunitar.** La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.



**Lipodistrofie.** Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecției. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injectare în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

**Reacții la nivelul locului de administrare.** La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematom, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

### **Supradozaj**

Un supradozaj specific cu insulină nu poate fi definit, totuși, hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul unor etape succesive, dacă pacientul primește o doză mai mare de insulină decât cea necesară:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

**VII. Întreruperea tratamentului:** decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:** medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet sau medici desemnați.

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE**

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

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Insulinum degludec prin includerea unui grup populațional nou, respectiv în tratamentul diabetului zaharat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an, conform RCP.



## 2.1. Crearea adresabilității pacienți

Tresiba este o insulină bazală care formează multi-hexameri solubili după injectarea subcutanată, ceea ce duce la formarea unui depozit din care insulina degludec este continuu și lent absorbită în circulație, ducând la un efect al Tresiba® de scădere a glicemiei continuu și stabil.

În timpul tratamentului cu doză unică pe 24 de ore, efectul Tresiba de scădere a glicemiei, în contrast cu insulina glargin, a fost uniform distribuit între primele și următoarele 12 ore. Durata de acțiune a Tresiba administrat la doze terapeutice este de peste 42 de ore. Starea de echilibru se atinge după 2-3 zile de administrare.

Nu există o diferență relevantă clinic între farmacodinamica Tresiba la pacienții vârstnici și cea la pacienți adulți mai tineri.

Proprietățile farmacocinetice ale insulinei degludec au fost investigate la copii (1-11 ani) și adolescenți (12-18 ani), și la echilibru, au fost comparabile cu cele observate la adulți cu diabet zaharat de tip 1. Expunerea totală după administrarea unei singure doze a fost mai mare la copii și adolescenți decât la adulți cu diabet zaharat de tip 1.

### **Tresiba eficacitate și siguranță clinică**

11 studii clinice internaționale controlate, deschise, randomizate, de tip titrare la țintă, cu durata de 26 sau 52 săptămâni, cu grup paralel, s-au desfășurat și au expus 4275 de pacienți la Tresiba (1102 cu de tip 1 și 3173 cu diabet de tip 2). Non-inferioritatea în reducerea HbA1c a fost confirmată în toate studiile, față de toți comparatorii (insulină detemir și insulină glargin (100 unități/ml)). În timp ce îmbunătățirea HbA1c a fost non-inferioară în comparație cu alte insuline, față de sitagliptin, Tresiba a fost semnificativ statistic superior din punct de vedere al reducerii HbA1c.

Într-o meta-analiză prospectivă planificată a șapte studii deschise de confirmare de tip titrare la țintă la pacienți cu diabet de tip 1 și 2, Tresiba a fost superior insulinei glargin (100 unități/ml) (administrată conform prospectului) în privința ratei hipoglicemiei, înregistrând un număr mai mic de episoade de hipoglicemie confirmată (beneficiu în cazul pacienților cu diabet de tip 2) și un număr mai mic de episoade de hipoglicemie nocturnă confirmată. Numărul de episoade de hipoglicemie a fost redus chiar dacă nivelul mediu al glicemiei în condiții de repaus alimentar a fost mai mai scăzut în cazul Tresiba decât în cazul insulinei glargin.

Siguranța și eficacitatea Tresiba au fost studiate la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 1 într-un studiu controlat randomizat 1:1 timp de 26 săptămâni (n=350), studiu care a fost continuat cu o perioadă de extensie de 26 săptămâni (n=280). Pacienții care au utilizat Tresiba® au inclus 43 copii cu vârste cuprinse între 1-5 ani, 70 copii cu vârste cuprinse între 6-11 ani și 61 adolescenți cu vârste cuprinse între 12-17 ani.

Tresiba în doză zilnică unică a determinat o reducere similară a HbA1c în săptămâna 52 și o reducere mai mare în glicemia în condiții de repaus alimentar față de insulina comparator detemir, administrată o dată sau de două ori pe zi. Acest rezultat a fost atins cu doze zilnice de Tresiba mai mici cu 30% comparativ cu insulina detemir.



Ratele (evenimente pe pacient an de expunere) de hipoglicemie severă (definiția ISPAD; 0,51 față de 0,33), hipoglicemie confirmată (57,71 față de 54,05) și hipoglicemie nocturnă confirmată (6,03 față de 7,60) au fost comparabile la Tresiba® față de insulina detemir. Pe ambele brațe ale studiului copiii cu vârste între 6-11 ani au avut o rată de hipoglicemie confirmată mai mare numeric față de celelalte grupuri de vârstă. O rată numerică mai mare de hipoglicemie severă a fost observată pe brațul Tresiba la copii cu vârste între 6-11 ani. Rata episoadelor hiperglicemice cu cetoză a fost semnificativ mai mică la Tresiba față de insulina detemir, 0,68 respectiv 1,09. Nu au fost identificate probleme de siguranță la Tresiba în privința efectelor adverse și a parametrilor standard de siguranță. Dezvoltarea anticorpilor a fost rară și nu a avut impact clinic. Eficacitatea și siguranța datelor pentru pacienții adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 au fost extrapolate din datele pentru pacienți adolescenți și adulți cu diabet zaharat de tip 1 și pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2. Rezultatele susțin utilizarea Tresiba la pacienți adolescenți cu diabet zaharat de tip 2.

Ghidurile internaționale precizează recomandări generale pentru managementul diabetului zaharat la copii și adolescenți, după cum urmează:

**Secțiunea "Children and Adolescents"** din ghidul American Diabetes Association 2021 precizează faptul că :

- Ori de câte ori este posibil, copiii și adolescenții cu diabet tip 1 trebuie tratați fie cu regimuri intensive de insulină prin injecții multiple sau subcutanat continuu cu perfuzie de insulină. Recomandare tip A
- Toți copiii și adolescenții cu diabet de tip 1 ar trebui auto-monitorizați cu privire la nivelul de glucoză de mai multe ori pe zi
- Monitorizarea continuă a glucozei în asociere cu terapia cu insulină este un instrument util pentru a coborî și / sau menține nivelurile A1C și / sau reduce hipoglicemia - recomandare tip A
- Toți pacienții cu diabetul de tip 1 copii și adolescenți, ar trebui să aibă acces la terapiile cu insulină adecvate și cele mai avansate.

**International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018**, face a analiză detaliată a regimurilor de insulină indicate pentru tratamentul diabetului la copii și adolescenți, inclusiv utilizarea analogilor de insulină pentru categoria de pacienți vizată. Insulina Degludec este un analog bazal care are o durată mai mare de acțiune decât detemir sau glargine și care a fost aprobată pentru copii și adolescenți. În cele mai multe țări cei doi analogi bazali Insulinum Glargine și Insulinum Detemir nu sunt aprobați formal pentru copii cu vârsta sub 2 ani, în timp ce Insulinum Degludec este aprobat de la vârsta de 1 an pentru tratament.

Ghidul stipulează faptul că copiii și adolescenții cu diabet de tip 1 sunt dependenți de insulină pentru supraviețuire și ar trebui să aibă acces la cantități adecvate de insulină.

ISPAD și Federația Internațională pentru Diabet (IDF), prin organizația Life for a Child, conlucrează pentru punerea la dispoziție a insulinei pentru toți copiii și adolescenții cu diabet zaharat.



Există recomandări clare elaborate de către Societatea Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice în colaborare cu Federația Română de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, publicate în cadrul Ghidului de management al diabetului zaharat editia 2020. Recomandările Ghidului sunt prezentate mai jos:

### **Insulinoterapia în DZ tip 1**

Se urmărește atingerea unei ținte de HbA1c de sub 7% pentru majoritatea adulților, eventual sub 6,5% dacă aceasta se poate atinge fără risc major de hipoglicemie. Pentru copii, ținta HbA1c recomandată este de sub 7,5%. Țintele trebuie individualizate ținând cont de activitatea zilnică, prezența complicațiilor și comorbidităților, speranța de viață, riscul de hipoglicemie etc.

Pentru a reduce riscul de hipoglicemie, se recomandă folosirea analogilor bazali de insulină:

- analogi de generația întâi: insulină glargin U100 (1-2 prize pe zi), insulină detemir (1-2 prize pe zi), respectiv
  - analogi bazali de generația a doua: insulină glargin U-300 (1 priză pe zi) sau insulină degludec (1 priză pe zi).
- Stabilirea regimului insulinic va ține cont de: vârsta copilului, programul școlar, nivelul intelectual al familiei. Regimul cu injecții multiple („bazal-bolus terapie”) presupune administrarea de insulină cu acțiune rapidă sau scurtă înaintea meselor principale: mic dejun, prânz, cină (insuline prandiale), la care se asociază insulină cu acțiune intermediară sau lungă (insuline bazale) de regulă seara, la culcare.

### **Insulinoterapia în DZ tip 2**

Funcția celulelor  $\beta$  pancreatice se deteriorează în timp, astfel încât, după ani de evoluție, mulți pacienți necesită tratament cu insulină pentru obținerea controlului glicemic. Efectul insulinei se exercită prin legare de receptorul insulinic, având drept consecință preluarea și metabolizarea glucozei în țesuturile periferice și reducerea producției hepatice de glucoză.

În prezent, sunt disponibile numeroase formulări de insulină, care diferă prin structura chimică și durata de acțiune. Principalul avantaj al insulinelor față de alte antidiabetice este puterea mai mare de scădere a glicemiei și posibilitatea titrării libere a dozei. Insulinele mai vechi au demonstrat, de asemenea, reducerea în timp a riscului complicațiilor microvasculare. Mai recent, studiul ORIGIN a arătat că insulina glargin U-100, administrată pacienților cu prediabet și celor cu forme ușoare de boală (care, în mod normal, nu sunt candidați pentru insulinoterapie), este sigură din punct de vedere cardiovascular, iar studiul DEVOTE că insulina degludec are siguranță cardiovasculară similară insulinei glargin U-100.

Concentrația standard a insulinelor este de 100 U/ml, dar există și preparate mai concentrate (de ex., glargin 300 U/ml, lispro 200 U/ml, degludec 200 U/ml sau regular 500 U/ml). Aceste preparate concentrate sunt mai confortabile pentru pacienții care necesită doze mari de insulină, întrucât volumul injectat este mai mic (de două, 3, respectiv 5 ori). Trebuie menționat, însă, faptul că insulinele concentrate au o farmacocinetică diferită.

Insulinoterapia poate fi recomandată tuturor cazurilor de DZ tip 2, dar cei mai mulți beneficiari sunt pacienții aflați deja în tratament cu alți agenți antidiabetici, în diverse combinații, la care nu s-a obținut răspunsul terapeutic





dorit (DZ tip 2 insulinonecesitant). Insulina poate fi indicată și atunci când administrarea altor antidiabetice nu este posibilă (frecvent în cazul pacienților cu alterarea funcției renale) sau chiar cazurilor nou diagnosticate, în următoarele situații: valorile HbA1c sunt foarte crescute (>11%), simptomele generate de hiperglicemie sunt marcate, există semne de hipermetabolism (pierdere involuntară în greutate) sau este prezentă cetoza. Insulinoterapia poate fi administrată pe toată durata vieții pacientului sau doar temporar.

## 2.2. Nivel de compensare actual pentru Insulinum Degludec

Indicația pentru DCI Insulinum degludec *soluție injectabilă în soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut indicat pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți* - a fost acordată în urma deciziei CE nr.637/21.01.2013 pentru medicamentul Tresiba (DCI Insulinum degludec).

DCI Insulinum degludec 100 UI/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut fiind inclus în *Listă* (prin completarea anexei la HG 720/2008, în Secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P.5: Programul național de diabet zaharat ,tratamentul medicamentos al bolnavilor cu diabet zaharat, poziția 42.

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

Indicația terapeutică conform protocolului terapeutic în prezent este pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți.

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

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Insulinum degludec este rambursat în **13** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia .

## 4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Insulinum degludec cu indicația „ *pentru tratamentul diabetului zaharat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.*”



Întrunește criteriile de **adăugare** 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.*

## 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Insulinum degludec cu adăugarea unui segment populațional nou în indicația tratamentului diabetului zaharat la adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

*Raport finalizat la data de: 20.06.2022*

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**