



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

Ryzodeg

100 U/ml – 3 ml solution for injection x 5 pre-filled pens

INN Insulin degludec/insulin aspart

Терапевтично показание	Лечение на захарен диабет при възрастни пациенти.
Начало – край на процедурата	22.12.2020 г. – 23.12.2021 г.
Окончателно решение	Включване в Приложение № 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС) за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) и в Приложение № 2 на ПЛС за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения.



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



**Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка
на здравната технология за лекарствения продукт**

Здравен проблем

Захарният диабет е най-честото ендокринно-обменно заболяване, чиято честота нараства застрашително през последните десетилетия. За детско-юношеската възраст от 0 до 18 години най-често над 90% е тип 1 ЗД. Счита се, че се касае за специфичен аутоимунен процес, засягащ В-клетките от панкреасната жлеза, произвеждащи инсулин. Много по-рядък за деца и подрастващи е тип 2 ЗД, дължащ се на нечувствителност към инсулина или нарушена секреция, като при 80% е съпроводен от наднормено тегло или затлъстяване.

Популацията на възраст между 2 – 18 години:

Признаците на захарния диабет са типични: повишена умора, силна жажда, често уриниране с големи количества урина, повишен апетит, но отслабване на тегло. При забавяне на лечението настъпва катастрофа в обмяната на веществата с развитие на диабетна кетоацидоза – тежко и застрашаващо живота състояние на тежък инсулинов дефицит. В протичането на тип 1 ЗД се наблюдават няколко стадия и фази:

- Първият стадий на диабета се определя като състояние на наличие на 2 или повече автоантитела, но без никакви признаци на заболяването.
- Вторият стадий – отново без клинични признаци, но вече с данни за повишена кръвна глюкоза в рамките на нарушен глюкозен толеранс.
- Третият стадий е явният диабет, когато най-често се поставя диагнозата.
- Четвъртият стадий е продължаващият тип 1 ЗД с хронична необходимост от инсулиново лечение, за сега до края на живота.

Популацията на възраст над 18 години:

Диагнозата на ЗД се поставя по 4 различни начина въз основа на нивата на плазмената глюкоза и на гликирания хемоглобин (HbA1c). За разлика от ЗД тип 1 при ЗД тип 2 има дълъг предшестваш период преди да бъде поставена диагнозата му. Последователно в патогенетична верига се включват редица състояния – генетична предиспозиция, фактори от околната среда, способстващи фенотипната ѝ изява, взаимно потенциращи се инсулинова резистентност и покачване на теглото, формиращи порочен кръг, затлъстяване и метаболитен синдром, предиабет (най-напред се наблюдава постпрандиална (след хранене) хипергликемия, а по-късно хипергликемия на гладно, тъй като потискането на чернодробната глюконеогенеза се нарушава), недиагностициран захарен диабет и обичайно едва след 5-10 г. се поставя диагнозата, най-често поради изява



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



на диабетно усложнение и/или вметнато остро състояние, което повишава инсулиновата потребност, на която панкреасът вече не може да отговори адекватно.

Захарният диабет е хронично заболяване, което се характеризира както с остри, така и с прогресиращо развитие на макро- и микросъдови усложнения. Диабетните усложнения започват асимптомно за пациента и могат да бъдат установени още при диагностицирането на ЗД тип 2 или дори в предиабетния етап (микро- и макросъдовите) и при налична инсулинова резистентност (макросъдовите).

Епидемиологични данни

Епидемиологичните проучвания в България за тип 1 диабет са започнати с дисертационния труд на В. Цанева през 1986г.. За разлика от най-сериозно засегнатите страни, в които годишната честота на тип 1 ЗД вече достига около и над 50/100 000 детско население, в нашата страна данните посочват доста по-ниска честота – около 9.0 - 10/100 000 детско население до 14-годишна възраст. България е страна със средно изразена годишна заболеваемост на тип 1 диабет /incidence/ сред децата и подрастващите. Нямаме точна информация за актуалната му честота /prevalence/ за последните години. Позовавайки се на данните от проведеното Национално проучване на гликемичния контрол сред пациентите с тип 1 ЗД от 0 – 18 годишна възраст в цялата страна, организирано от БНСДЕ /Българското Национално Сдружение по Детска Ендокринология/ през 2012 и отново през 2014г. се счита, че с тип 1 ЗД са около 1600 – 1800 пациенти на възраст до 18 години.

Захарният диабет тип 2 доби размерите на пандемия. Само за последните 20 години броят на хората с диабет на Земята се увеличи 3 пъти и през 2019 г. те са около 438 милиона, като се очаква до 2045 г. да станат 700 милиона. Един от всеки 11 жители на Земята на възраст 20–79 г. има диабет. Очаква се през 2040 г. един от 10 души да има заболяването. Данните на IDF от 2019 за България показват, че 8,3% от населението на възраст от 20 до 79 г. има диабет, което при около 7 милиона българи по данни на Националния статистически институт от 2019 г. означава, че с диабет са около половин милион души. Смъртността, свързана с диабет в България за 2019 г. е 6 287 във възрастовата група 20-79 г (IDF'2019)

Данни за ефикасност

Популацията на възраст между 2 – 18 години:

По отношение на ефикасността на Ryzodeg спрямо Detemir, на 16-та седмица в края на цитираното клинично проучване, средната обща дневна инсулинова доза е 0,88



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



спрямо 1,01 единици/kg съответно в рамената на Ryzodeg и инсулин детемир, което прави представения лекарствен продукт с достатъчна терапевтична ефективност.

Популацията на възраст над 18 години:

Проучвания за T2DM

Метаанализ на хипогликемията

Метаанализът на проучванията 3592 и 3597 показва, че IDegAsp BID се свързва със статистически значимо по-ниска честота, отколкото BIAsp 30 BID на потвърдената обща (с 31%), потвърдената нощна (с 62%), тежката (с 84%), потвърдената дневна (с 25%), нетежката нощна (с 61%), нетежката дневна (с 24%) и всички случаи на нетежка (с 30%) хипогликемия по време на поддържащия период (седмици 16–26), когато трябва да бъде постигнат стабилен гликемичен контрол и да се достигне стабилна доза insulin.

Метаанализ на дозата insulin

При метаанализа на дозата insulin общата дневна доза на IDegAsp BID е статистически значимо по-ниска с 16% в сравнение с BIAsp 30 BID в края на титрирането и в края на проучването.

Метаанализ на HbA1c

В края на проучването IDegAsp BID е не по-малко ефикасен по отношение на понижението на HbA1c, без статистически значими разлики спрямо BIAsp 30 BID .

Метаанализ на FPG

В края на проучването понижението на FPG е статистически значимо по-голямо при IDegAsp, отколкото при BIAsp 30

Метаанализ на телесното тегло и BMI

Повишението на телесното тегло и BMI е статистически значимо по-малко при IDegAsp BID в сравнение с BIAsp 30 BID в края на проучването

Проучвания за T1DM - Честотата на потвърдена и тежка хипогликемия е сходна между групите на лечение, но честотата на потвърдена нощна хипогликемия е статистически значимо по-ниска при IDegAsp OD + IAsp 2–3 пъти дневно, отколкото при IDet OD/BID + IAsp 2–4 пъти дневно както след 26 (с 37%), така и след 52 седмици (с 38%). При повечето пациенти поддържащата фаза представлява по-голямата част от времето на лечение с IDegAsp. Честотата на потвърдена нощна хипогликемия е статистически значимо по-ниска с 43% при IDegAsp OD + IAsp 2–3 пъти дневно в сравнение с IDet OD/BID + IAsp 2–4 пъти дневно след 52 седмици. В проучване 3954/3645 телесното тегло се повишава и в двете групи на лечение, както може да се очаква при базално-болусна инсулинова терапия; промяната е статистически значимо по-висока при IDegAsp OD + IAsp 2-3 пъти дневно, отколкото при IDet OD/BID + IAsp 2–4 пъти дневно. След 26-седмично лечение общата дневна доза insulin е числено по-ниска в групата с IDegAsp + IAsp (69 U) в сравнение с групата с IDet + IAsp (79 U). Тази разлика също е



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



отчетена след 52 седмици (72 U в групата с IDegAsp + IAsp в сравнение с 82 U в групата с IDet + IAsp). Тази по-ниска доза е постигната при сходен гликемичен контрол. В седмица 52 допълнителната болусна доза съставлява 38% от общата доза insulin в групата с IDegAsp и 51% в групата с IDet. В края на проучването общата дневна доза insulin е с 12–13% по-ниска в групата с IdegAsp, отколкото в групата с IDet, обусловено предимно от по-ниската доза базален insulin.

Данни за безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението е хипогликемия.

Данни за сравнителни алтернативи

Популацията на възраст между 2 – 18 години:

По-добрата алтернатива на Ryzodeg е базално-болусният режим с несмесени лекарствени продукти, като поотделно се инжектират двата вида от бърз и бавен аналог, за да се покрият както прандиалните, така и базалните инсулинови нужди. Допълнителната забележка за неговото евентуално приложение при особени случаи на пациенти с невъзможност да се самообслужват или самоконтролират, тези пациенти в детската и юношеската възраст обичайно се лекуват и контролират от техните родители, други роднини или социални/здравни институции. Още повече, че клиничните проучвания до момента не предлагат лечение с по-малко от 3 инжекции дневно при включване на Ryzodeg за деца над 1 година с диабет. Следователно, се касае за интензивно инсулиново лечение с многократни инсулинови инжекции. Определено обаче по-лесно за всички лекувани или техните родители, е обяснението за прилагане на инсулин за покриване на храненията, отделно от това за основните нужди на организма извън храненията.

Популацията на възраст над 18 години:

Като алтернативи на здравната технология Ryzodeg могат да бъдат идентифицирани:

1. Свободната комбинация от двата й компонента – Тресиба+Новорапид/Фиасп (деглудек/инсулин аспарт)
2. Други свободни аналогови комбинации, като се има предвид, че няма готова комбинация от 1ва генерация дългодействащи аналози - Detemir (Levemir®) и Glargine



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



(Lantus®, Abazaglar®) или 2ра генерация – Гларжин U300 (Toujeo®) с бързодействащи аналози Aspart (Novorapid®), Lispro (Humalog®), Glulisine (Apidra®), Fiasp (Fiaspart), URLi (Ljumjef).

Всички свободни комбинации на бързи и бавни аналози предполагат втора инжекция в сравнение с еднократната апликация на предлаганата готова смес. Но пък имат предимството на адаптивността на дозата към специфичните изисквания на конкретния пациент.

3. Наличните готови смеси, от човешки бързодействащи и интермедиерни (NPH) инсулини.

Счита се, че инсулиновите аналози имат предимства пред човешките поради това, че постигат по-близък до физиологичния ефект, имат по-стабилен и предвидим фармакокинетичен профил, по-малък брой хипогликемии, особено нощни, по-благоприятно повлияване на теглото, повишават на комплайнса на пациента поради подобрения гликемичен контрол и др. Предимствата на човешките спрямо аналоговите инсулини са в по-ниската им цена. Има обаче редица публикации за това, че в дългосрочен план цитираните по-горе предимства на аналозите и свързаните с тях подобряване на комплайнса и придържането към лечението и последващото намаление на късните усложнения ги правят икономически по-ефективни от човешките инсулини.

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Липсват публикувани оценки.

Приложен анализ

Използван е фармако-икономически анализ от типа разход-ползност. Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот, съобразени с качеството. Перспективата на анализа е тази на заплащащата институция - Национална здравноосигурителна каса (НЗОК). Времевият хоризонт е 5 години. Приложен е годишен дисконтов фактор от 3,5% върху разходите и здравните ползи. Разработен е модел в Microsoft Excel. За сравнителна алтернатива са избрани ЗДТ2: Бифазен инсулин аспарт (BIAsp 30- NovoMix 30); базално-болузен режим (IDeg + IAsp); стъпков базално- болузен режим (IGlar + IAsp). ЗДТ1: IDet + IAsp. При лечение на ЗДТ2,



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
НАЦИОНАЛЕН СЪВЕТ ПО ЦЕНИ И РЕИМБУРСИРАНЕ
НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ



здравната технология Ryzodeg (IDegAsp) се определя като разходно ефективна спрямо бифазния инсулин NovoMix30 и базално-болусния режим на лечение с IDeg + IAsp. Терапията с IDegAsp се разполага извън границата, но в близост до приетия праг за благоприятна разходна ефективност. При лечение на ЗДТ1, здравната технология Ryzodeg (IDegAsp) се определя като разходно ефективна спрямо базално-болусния режим на лечение с IDet + IAsp.

Анализи на подгрупи

Подгрупи не са обект на анализ

Разходи за оценяваната здравна технология

В анализа са включени разходите за лечение при ЗДТ1 и ЗДТ2 – лечение със здравната технология, сравнителните алтернативи, за нежелани лекарствени реакции.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледна точка на заплащащата институция - НЗОК. Времевият хоризонт е 5 години. Очакваният брой пациенти за първата година е 1 583, а за петата е 11 267, а очакваният брой пациенти на терапия с Ryzodeg + insulin aspart през първата година е 216, а през петата 2 055. Анализът на бюджетното въздействие показва спестен разход за НЗОК за петгодишен период, като не са взети предвид споразумения за споделяне на риска и схеми за достъп на пациентите.

Заклучение

Новата технология Ryzodeg осигурява предимства на спрямо наличните възможности за лечение със смеси и базално-болусен режим при възрастни пациенти.

Анализът на разходите с лекарствената терапия Ryzodeg при възрастни, диагностицирани със ЗДТ1 и ЗДТ2 г. показва, че след включване на новата технология в ПЛС, се очаква спестен разход за платеща.