



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

**DCI: NINTEDANIBUM**

***INDICAȚII: la adulți pentru tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerodermiei (BPI-S)***

**Data depunerii dosarului**

**04.08.2022**

**Număr dosar**

**11486**

**Actualizare protocol terapeutic**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NINTEDANIBUM

1.2. DC: OFEV 100 mg capsule moi, OFEV 150 mg capsule moi

1.3. Cod ATC: L01EX09

1.4. Data eliberării APP: 15 ianuarie 2015

1.5. Deținătorul APP : Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

<b>Forma farmaceutică</b>	<b><i>capsule moi</i></b>	<b><i>capsule moi</i></b>
<b>Concentrația</b>	<b><i>100 mg</i></b>	<b><i>150 mg</i></b>
<b>Calea de administrare</b>	<b><i>orală</i></b>	<b><i>orală</i></b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b><i>Ambalaj cu 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu</i></b>	<b><i>Ambalaj cu 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu</i></b>

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat:

<b>Denumire Comercială</b>	<b><i>OFEV 100 mg capsule moi</i></b>	<b><i>OFEV 150 mg capsule moi</i></b>
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b><i>5.450,57 lei</i></b>	<b><i>10.136,65 lei</i></b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b><i>90,84 lei</i></b>	<b><i>168,94 lei</i></b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare

### Indicații terapeutice

Ofev este indicat la adulți pentru tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerodermiei (BPI-S).

### Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către medici specializați în abordarea terapeutică a bolilor pentru care este aprobat Ofev.

### Doze

Doza recomandată este de nintedanib 150 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare.



Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

#### *Ajustări ale dozei*

În afara tratamentului simptomatic, dacă este cazul, abordarea terapeutică a reacțiilor adverse ale Ofev ar putea include scăderea dozei și întreruperea temporară a tratamentului până când reacția adversă specifică s-a remis până la niveluri care permit continuarea tratamentului. Tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu doza totală (150 mg de două ori pe zi) sau cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi). Dacă pacientul nu tolerează doze de 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu Ofev trebuie oprit.

Dacă diareea, greața și/sau vărsăturile persistă în pofida asistenței medicale adecvate de susținere (care include tratament antiemetic), poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat cu o doză redusă (100 mg de două ori pe zi) sau cu doza integrală (150 mg de două ori pe zi). În caz de diaree, greață și/sau vărsături severe care persistă în pofida tratamentului simptomatic, tratamentul cu Ofev trebuie oprit.

În caz de întreruperi din cauza creșterii concentrațiilor aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), după ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi), care poate fi ulterior crescută până la doza totală (150 mg de două ori pe zi).

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### ***Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)***

Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea prealabilă a dozei pe baza vârstei pacientului. Necesitatea scăderii dozei poate fi mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, în vederea gestionării reacțiilor adverse.

##### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

##### ***Insuficiență hepatică***

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), doza recomandată de Ofev este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), trebuie să fie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Siguranța și eficacitatea nintedanibului nu au fost investigate la pacienții cu insuficiență hepatică clasa B și C conform clasificării Child Pugh. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu Ofev.

##### ***Copii și adolescenți***

Siguranța și eficacitatea administrării Ofev la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### **Mod de administrare**

Ofev este destinat administrării orale. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi cu apă și nu trebuie mestecate. Capsula nu trebuie deschisă sau zdrobită.

### 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 NINTEDANIBUM este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% :

➤ SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31h Afecțiuni pulmonare cronice, la poziția 3, adnotat cu simbolul \*\*. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\* se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Prescrierea medicamentului cu DCI NINTEDANIBUM se face conform O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021:

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)**

##### **I. Indicații terapeutice:**

**Pneumopatii interstițiale difuze - fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți (cu excepția Fibrozei pulmonare idiopatice - Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).**

##### **a. Diagnostic:**

**Pneumopatia interstițială difuză - fenotipul fibrozant progresiv** reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate - forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză - formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;
- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

**Diagnosticul de PID-FFP este susținut de următoarele:**

- **Simpțome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau "in velcro", anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;
- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computer tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
  - opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de "fagure de miere" sau

- opacități de tip "geam mat"/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suprapuse.

• **Probele funcționale respiratorii:** scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;

• **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.

**Discuția multidisciplinară** reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

**b. Progresivitatea fibrozei** poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

• pe HRCT - progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3 - 24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF  $\geq 5\%$  din valoarea prezisă; **SAU**

• scăderea CVF cu  $\geq 10\%$  din valoarea prezisă în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**

• scăderea CVF  $\geq 5\%$  din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3 - 24 luni; **SAU**

• scăderea factorului de transfer cu  $\geq 15\%$  în ultimele 3 - 24 de luni; **SAU**

• testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu  $>50$  metri în ultimele 3 - 24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

## II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

**1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):**

a. Adult ( $>18$  ani);

b. Diagnostic de pneumopatie interstițială difuză - fenotip fibrozant progresiv;

c. Obiectivarea progresivității fibrozei;

d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:

- tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;

- evitarea expunerii la agentul etiologic și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;

- tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

**2. Criterii de excludere:**

a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia

b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.

c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT  $> 3 \times N$ )

d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă

e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

**III. Tratamentul cu nintedanibum:**

**Doze:** Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

**Durata tratamentului:** Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

**Efecte secundare.** Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.



#### **IV. Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic;
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;
- Accident vascular cerebral recent;
- Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
  - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie).

Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

**Tratamentul cu nintedanibum** poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

#### **VI. Monitorizarea tratamentului.**

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

#### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

#### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

#### **Modalități de prescriere:**

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)\*);
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

\*) Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat, Anexa nr. 1 :

- art. 1, litera n) **"adăugarea - includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;**
- Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

NOTĂ:

(...)  
 2. 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 o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1"

### 2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți:

**Sclerodermia**, numită și scleroză sistemică (SS), este o boală autoimună cronică rară care afectează țesutul conjunctiv din multe zone ale corpului. Sclerodermia cauzează fibroză (cicatrizare și rigidizare) a pielii și a altor organe interne, cum sunt plămânii. Atunci când plămânii sunt afectați de fibroză, acest lucru poartă denumirea de boală pulmonară interstițială (BPI), prin urmare afecțiunea se numește BPI-S. Fibroza la nivelul plămânilor reduce capacitatea de a transporta oxigenul în circuitul sângelui, iar capacitatea de respirație scade.

Scleroza sistemică poate fi clasificată în trei tipuri în funcție de gradul de afectare a pielii :

- Scleroză sistemică cutanată difuză (afectare a pielii la nivelul membrelor și regiunea toracică)
- Scleroză sistemică cutanată limitată (afectare a pielii limitată în general la nivelul mâinilor, feței și picioarelor)
- Scleroza sistemică sine scleroderma: o formă rară de scleroză sistemică în care pielea nu este afectată.

#### Boală pulmonară interstițială asociată sclerodermiei (BPI-S)

Eficacitatea clinică a Ofev a fost studiată la pacienți cu BPI-S în cadrul unui studiu clinic de fază III, în regim dublu orb, randomizat, controlat cu placebo (SENSCIS). **Pacienții au fost diagnosticați cu BPI-S pe baza criteriilor de**

clasificare din 2013 ale Colegiului American de Reumatologie/Ligii Europene împotriva Reumatismului pentru sclerodermie și a unei tomografii computerizate de înaltă rezoluție (HRCT) efectuate în intervalul anterior de 12 luni.

În total, 580 pacienți au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Ofev 150 mg de două ori pe zi, fie placebo corespunzător, timp de cel puțin 52 săptămâni, fiind tratați 576 pacienți. Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul anticorpilor antitopoizomerazei (ATA). Anumiți pacienți au rămas la tratamentul de studiu în regim orb timp de până la 100 săptămâni (expunere mediană la Ofev 15,4 luni; expunere medie la Ofev 14,5 luni).

**Criteriul final primar** a fost reprezentat de rata anuală de scădere a CVF (capacitatea vitală forțată) în decurs de 52 săptămâni. Principalele **criterii finale secundare** au fost reprezentate de modificarea absolută a Scorului cutanat Rodnan modificat (mRSS) în săptămâna 52 față de momentul inițial și modificarea absolută a scorului total la Chestionarul respirator Saint George (SGRQ) în săptămâna 52 față de momentul inițial.

La nivelul populației globale, 75,2% dintre pacienți erau de sex feminin. Vârsta medie (abatere standard [AS, min-max]) a fost 54,0 ani (12,2; 20-79). În mod global, 51,9% dintre pacienți aveau sclerodermie cu afectare cutanată difuză și 48,1% aveau sclerodermie cu afectare cutanată limitată. Timpul mediu (AS) de la prima apariție a unui simptom non-Raynaud a fost 3,49 (1,7) ani. 49,0% dintre pacienți urmau un tratament stabil cu micofenolat la momentul inițial (46,5% micofenolat mofetil, 1,9% micofenolat sodic, 0,5% acid micofenolic). Profilul de siguranță al pacienților tratați cu micofenolat la momentul inițial a fost comparabil cu cel al pacienților fără tratament cu micofenolat.

#### *Rata anuală de scădere a CVF*

Rata anuală de scădere a CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni s-a redus semnificativ cu 41,0 ml la pacienții cărora li s-a administrat Ofev comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (Tabelul 10), ceea ce corespunde unui efect relativ al tratamentului de 43,8%.

**Tabelul 10: Rata anuală de scădere a CVF (ml) în decurs de 52 săptămâni**

	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți supuși analizei	288	287
Rata <sup>1</sup> (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparație cu placebo		
Diferență <sup>1</sup>		41,0
ÎI 95%		(2,9; 79,0)
valoarea p		<0,05

<sup>1</sup>Pe baza unei regresii cu coeficient aleatoriu, cu efecte categoriale fixe ale tratamentului, statusului ATA, sexului, efectelor continue fixe ale timpului, CVF la momentul inițial [ml], vârstei, înălțimii și cu includerea interacțiunilor tratament-timp și moment inițial-timp. A fost inclus efectul aleatoriu pentru interceptarea specifică pacientului și timp. Erorile la același pacient au fost modelate printr-o matrice de varianță-covarianță nestructurată. Variabilitatea interindividuală a fost modelată printr-o matrice de varianță-covarianță cu componente de varianță.

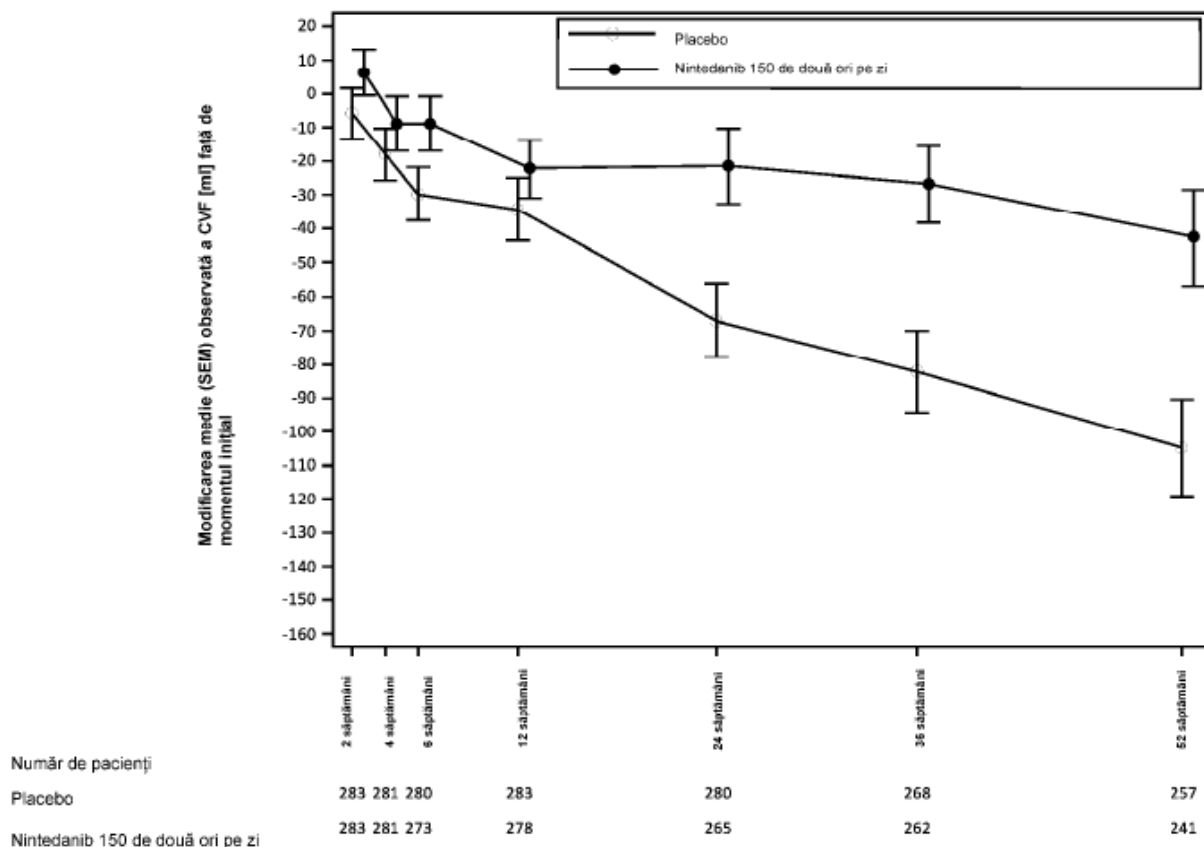


Efectul Ofev în ceea ce privește reducerea ratei anuale de scădere a CVF a fost similar în toate analizele de sensibilitate prespecificate și nu a fost detectată nicio eterogenitate în subgrupurile prespecificate (de exemplu în funcție de vârstă, sex și utilizarea de micofenolat).

În plus, s-au observat efecte similare asupra altor criterii finale de evaluare a funcției pulmonare, de exemplu modificarea absolută în ml a CVF în săptămâna 52 față de momentul inițial (Figura 5) și rata de scădere a CVF în % anticipate în decurs de 52 săptămâni, ceea ce furnizează o documentare suplimentară a efectelor Ofev asupra încetirii progresiei BPI-S. Mai mult, în grupul cu Ofev au existat mai puțini pacienți cu o scădere absolută a CVF > 5% anticipate (20,6% în grupul cu Ofev comparativ cu 28,5% în grupul cu placebo, RP=0,65; p=0,0287). Scăderea relativă a CVF în ml > 10% a fost comparabilă în ambele grupuri (16,7% în grupul cu Ofev comparativ cu 18,1% în grupul cu placebo, RP=0,91; p=0,6842). În cadrul acestor analize, valorile CVF lipsă în săptămâna 52 au fost luate în considerare cu cea mai slabă valoare a pacientului în timpul tratamentului.

O analiză exploratorie a datelor până la 100 săptămâni (durata maximă a tratamentului în studiul SENSICIS) a sugerat că efectul Ofev în timpul tratamentului asupra încetirii progresiei BPI-S a persistat și după intervalul de 52 săptămâni.

**Figura 5: Modificarea CVF medii (SEM) observată față de valoarea inițială (ml) în decurs de 52 săptămâni**



### **Modificarea Scorului cutanat Rodnan modificat (mRSS) în săptămâna 52 față de momentul inițial**

Modificarea absolută medie ajustată a scorului mRSS în săptămâna 52 față de momentul inițial a fost comparabilă între grupul cu Ofev (-2,17 (Î 95% -2,69; -1,65)) și grupul cu placebo (-1,96 (Î 95% -2,48; -1,45)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost -0,21 (Î 95% -0,94; 0,53; p = 0,5785).

### **Modificarea scorului total la Chestionarul respirator St. George (SGRQ) în săptămâna 52**

Modificarea absolută medie ajustată a scorului total SGRQ în săptămâna 52 față de momentul inițial a fost comparabilă între grupul cu Ofev (0,81 (Î 95% -0,92; 2,55)) și grupul cu placebo (-0,88 (Î 95% -2,58; 0,82)). Diferența medie ajustată între grupurile de tratament a fost 1,69 (Î 95% -0,73; 4,12; p = 0,1711).

### **Analiză privind supraviețuirea**

Mortalitatea pe tot parcursul studiului clinic a fost comparabilă între grupul cu Ofev (N = 10; 3,5%) și grupul cu placebo (N = 9; 3,1%). Analiza timpului până la deces pe tot parcursul studiului clinic a determinat o valoare HR de 1,16 (Î 95% 0,47; 2,84; p = 0,7535).

## **2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie:**

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nintedanibum și DC Ofev este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în **8 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Bulgaria, Estonia, Franța, Germania, Luxemburg, Slovenia, Suedia).

## **3. CONCLUZIE**

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Nintedanibum și DC Ofev 100 mg capsule moi și Ofev 150 mg capsule moi** pentru indicația de la punctul 1.9, îndeplinește **criteriile de adăugare corespunzătoare Tabelului nr. 1 la ordin**, 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 C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețului de referință.*

## **4. RECOMANDĂRI**

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Nintedanibum și DC Ofev 100 mg capsule moi și Ofev 150 mg capsule moi** pentru indicația „Ofev este indicat la adulți pentru tratamentul bolii pulmonare interstițiale asociate sclerodermiei (BPI-S)”.



**Referințe bibliografice:**

1. RCP OFEV ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157461/anx\\_157461\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157461/anx_157461_ro.pdf))
2. ORDIN M.S. Nr. 861/2014 "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista 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, precum și a căilor de atac", Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.
3. ORDIN M.S. Nr. 443/2022 "pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative."
4. ORDIN M.S./C.N.A.S. Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora
5. H.G. Nr. 720/2008 republicată, 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

Raport finalizat la data de: 17.05.2023

**Coordonator DETM**

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