



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

COMBINAȚII (AZELASTINUM+FLUTICASONUM)

INDICAȚIA:

**AMELIORAREA SIMPTOMELOR DE RINITĂ ALERGICĂ SEZONIERĂ ȘI PERENĂ
MODERATE PÂNĂ LA SEVERE, DACĂ MONOTERAPIA CU ANTIHISTAMINICE
INTRANAZALE SAU GLUCOCORTICOIZI NU ESTE CONSIDERATĂ SUFICIENTĂ**

Data depunerii dosarului

24805

Număr dosar

24.04.2017

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: COMBINAȚII (AZELASTINUM+FLUTICASONUM)

1.2. DC: DYMISTA 137 micrograme/50 micrograme

1.3 Cod ATC: R01AD58

1.4. Data eliberării APP: Aprilie 2013

1.5. Deținătorul de APP: MEDA PHARMA GMBH & CO KG- GERMANIA

1.6. Tip DCI: asocieri de două sau mai multe DCI-uri

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Spray nazal, suspensie
Concentrația	137 micrograme clorhidrat de azelastin/50 micrograme propionat de fluticazon
Calea de administrare	nazală
Mărimea ambalajelor	Cutie cu un flacon din sticlă brună, de capacitate 25 ml, echivalentul a 23 g spray nazal, suspensie (cel puțin 120 doze eliberate), prevăzut cu pompă de pulverizare și aplicator nazal din PP

1.8. Preț (Lei)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	97,46 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	97,46 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doza spray nazal, suspensie [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranasale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă	O doză x 2/zi, dimineața și seara	Dymista spray nazal este adecvat pentru administrarea de lungă durată. Durata tratamentului trebuie să corespundă cu perioada de expunere alergică.

Adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani și peste această vârstă) - o doză în fiecare fosă nazală x2/zi (dimineața și seara).

Copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani – nu se recomandă utilizarea medicamentului Dymista spray nazal deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

Vârstnici - nu este necesară ajustarea dozei la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală și hepatică - nu există date privind experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală și hepatică.



2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Combinații (Azelaștinum+Fluticasonum) a fost evaluat de autoritățile competente franceze în vederea stabilirii statutului de rambursare pentru indicația [2]: *ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă, moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă.*

Necesitatea terapiei cu Dymista pentru ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă

În conformitate cu recomandările Academiei Europene de Alergologie publicate în anul 2000), strategia terapeutică se bazează pe clasificarea rinitei alergice în rinita alergică sezonieră, provocată în principal de polen și rinită alergică perenă cauzată de acarieni și de animale.

Strategia terapeutică propusă pentru aceste recomandări este următoarea:

- pacienți adulți diagnosticați cu
 - ❖ rinită alergică sezonieră
 - simptome ușoare sau ocazionale: antihistaminice H1; cromonii (derivații de 1,4-benzopironă) pot fi o alternativă,
 - simptome moderate sau frecvente: corticosteroizi de uz nazal; se poate asocia un antihistaminic H1 dacă simptomele sunt dificil de controlat,
 - simptome severe: asocierea unui corticosteroid intranazal cu un antihistaminic H1; când asocierea nu permite controlul simptomatologiei, se recomandă administrarea unui corticosteroid de uz oral, care prezintă o acțiune de scurtă durată, un alt tratament simptomatic sau imunoterapie;
 - ❖ rinita alergică sezonieră
 - eliminarea antigenului, dacă acest lucru este posibil,
 - simptome ușoare sau ocazionale – antihistaminice H1,
 - simptome moderate sau frecvente: corticosteroizi administrați intranazal, asocierea unui antihistaminic H1 dacă simptomatologia nu poate fi controlată,
 - simptome severe – asocierea unui corticosteroid intranazal cu un antihistaminic H1; dacă asocierea nu determină controlul simptomatologiei, terapia se alege în funcție de simptomele care persistă,
 - obstrucție nazală persistentă – decongestionante locale sau orale administrate pe termen scurt sau corticosteroizi de uz oral cu acțiune de scurtă durată; dacă se înregistrează eșec, se poate avea în vedere turbinectomia,
 - rinoreea persistentă – ipratropium administrat intranazal; imunoterapie
- pacienți copii:
 - evitarea alergenului și controlul mediului ambiant sunt determinanți mai importanți la copii decât la pacienții adulți în vederea evitării unei noi sensibilizări sau implicări a altor țesuturi;
 - antihistaminicele H1 reprezintă tratamentul de primă linie;



- dacă controlul simptomelor nu este suficient, tratamentul poate fi continuat cu un corticosteroid nazal, dacă se adaptează posologia în funcție de vârstă și existența unui tratament comun pentru astm, pe bază de corticosteroizi locali;
- corticosteroid local + antihistaminic;
- în ultima instanță se poate folosi imunoterapia.

Conform strategiei terapeutice recomandate de ARIA (versiune actualizată în 2008 și 2010), o altă clasificare a rinitelor alergice a fost definită în funcție de durata și intensitatea simptomelor. Astfel, în funcție de durată, se disting rinite alergice intermitente (simptomele durează mai puțin de 4 zile pe săptămână și mai puțin de 4 săptămâni pe an) și rinitele alergice persistente (simptome care durează cel puțin 4 zile pe săptămână și mai mult de 4 săptămâni pe an).

Au fost identificate două stadii de severitate: simptome ușoare și moderate până la severe. severă. Aproximativ 1/3 dintre rinitele alergice sezoniere și perene sunt rinite alergice persistente.

Conform acestor recomandări, antihistaminicele H1 fac parte din tratamentul de primă intenție în rinită și forme alergice intermitente ușoare și moderate până la severe în asociere cu un corticoid de uz nazal, după eșecul monoterapiei cu un corticoid nazal.

Actualizarea recomandărilor din 2010 evidențiază interesul sporit pentru antihistaminice orale de generația a doua comparativ cu cele de primă generație și cele de uz intranasal. Corticosteroizii intranasali reprezintă tratamentul de elecție comparativ cu antihistaminicele orale de generația a doua care sunt mai eficiente (dovezile pentru pacienții copii sunt reduse). Cu toate acestea, antihistaminicele orale de generația a doua pot fi utilizate ca tratamente de primă intenție dacă calea orală este preferabilă celei nazale. Aceste recomandări nu iau în considerare severitatea simptomelor.

Principiile de tratament la pacienții copii sunt similare, dar trebuie avute în vedere precauțiile necesare pentru evitarea efectelor nedorite cauzate în principal de corticosteroizi.

Medicamente considerate comparatori relevanți pentru Dymista în practica clinică din Franța

DYMISTA o combinație dintre un antihistaminic administrat intranasal și un corticosteroid, pentru care, comparatorul relevant poate fi asocierea unui antihistaminic intranasal cu un corticosteroid intranasal. Conform reglementărilor în vigoare, antihistaminicele H1 orale pot fi asociate concomitent cu corticosteroizii pentru pacienții diagnosticați cu rinită sezonieră sau perenă moderată până la severă, dacă monoterapia cu un antihistaminic sau un corticosteroid a fost insuficientă.

Corticosteroizi cu administrare intranasală

- 1) Beclometasonum (Beclorhino 50 µg/doză, Viatrix) – indicat în *rinită alergică perenă sau sezonieră; rinită inflamatorie eozinofilă*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 2) Beclometasonum (Beconase 50 µg/doză, GlaxoSmithKline) – indicat în *rinită alergică perenă sau sezonieră; rinită inflamatorie eozinofilă*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 3) Beclometasonum (Rinoclenil 100 µg/doză, Chiesi) – indicat în *rinită alergică perenă sau sezonieră; rinită inflamatorie eozinofilă*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul terapeutic adițional comparativ cu alți corticosteroizi administrați local, pe cale intranasală, nu a fost identificat,



- 4) Budesonidum (Rhinocort 64 µg/doză, AstraZeneca) – indicat în tratamentul *rinitei alergice perene sau sezoniere la adulți și copii cu vârsta mai mare de 6 ani; tratamentul simptomatic al polipozei nazale la pacienții adulți*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul terapeutic adițional nu a fost determinat,
- 5) Fluticasonum furoat (Avamys 27,5 µg/doză/pulverizare, GlaxoSmithKline) – indicat în tratamentul *simptomelor rinitei alergice*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat, beneficiul adițional nefiind determinat,
- 6) Fluticasonum propionat (Flixonase 50 µg/doză, GlaxoSmithKline) – indicat în *rinita alergică sezonieră la pacienții adulți și copii cu vârsta mai mare de 4 ani; rinita alergică anuală la adulți și copii cu vârsta mai mare de 12 ani; tratamentul simptomatic al polipozei nazosinusale la adult*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul suplimentar nu a fost determinat,
- 7) Flunisolidum (Nasalide 25 µg/doză, Teva Santé) – indicat în *rinita alergică perenă, rinita alergică sezonieră, în special, febra fânului*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul suplimentar nu a fost determinat,
- 8) Mometasonum (Nasonex 50 µg/doză, MSD Franța) – indicat în *rinita alergică sezonieră sau perenă la pacienții adulți și copii cu vârsta peste 3 ani; tratamentul simptomatic al polipozei nazosinusale la pacienții adulți* – prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 9) Tixocortol (Pivalone 1000 µg/doză, Pfizer) – indicat în *manifestările inflamatorii și alergice ale rinofaringelui: rinite alergice, rinite sezoniere, rinite congestive acute și cronice și vasomotorii*; beneficiul terapeutic este moderat iar beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 10) Triamcinolon (Nasacort 55 µg/doză, Sanofi Avetis, Franța) – indicat în *rinita sezonieră la adulți și copii cu vârsta de peste 6 ani; rinita alergică perenă la pacienții adulți*; beneficiul terapeutic este moderat iar beneficiul adițional nu a fost determinat.

Antihistaminic cu administrare intranazală

Azelastinum (Allergodil 0,127 µg/doză, Meda Pharma) – indicat în *tratamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere și perene*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost identificat.

Antihistaminice orale

- 1) Bilastinum (Bilaska comprimate 20 mg, Inoral comprimate 20 mg A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL) – indicat în *tratamentul simptomatic al rinoconjunctivitei alergice (sezonieră sau perenă) și în urticarie*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; nu a fost determinat un beneficiu adițional,
- 2) Cetirizinum (Virlix comprimate 10 mg și soluție orală în picături 10mg/ml, Sanofi-Aventis Franța; Zyrtec soluție orală 10mg/ml UCB Pharma SA) – indicat în *tratamentul simptomelor nazale și oculare ale rinitei alergice sezoniere și perene; tratamentul simptomelor de urticarie cronică idiopatică*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; nu a fost determinat un beneficiu adițional,
- 3) Desloratadinum (Aerius comprimate filmate 5 mg, comprimate orodispersabile 5 mg, sirop 0,5mg/ml MSD Franța) – indicat în *tratamentul simptomatic al rinitei alergice și urticariei*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul terapeutic adițional nu a fost determinat,



- 4) Ebastin (Kestin comprimate 10 mg, Kestinylo liofilizat oral 10 mg – Almiral SAS) – indicat în *tratatamentul simptomatic al rinitei alergice sezoniere și perene și în urticarie*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 5) Loratadinum (Claritin comprimate 10 mg, comprimate efervescente 10 mg, sirop 1mg/ml – Schering-Plough) – indicat în *tratatamentul simptomatic al rinitei alergice și urticariei cronice idiopatice*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 6) Levocetirizinum (Xyzall comprimate 5 mg – UCB Pharma SA) – indicat în tratatamentul simptomatic al rinitei alergice și urticariei cronice idiopatice, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 7) Mizolastinum (Mizollen comprimate cu eliberare modificată 10 mg) – indicat în *tratatamentul simptomatic al rinoconjunctivitei alergice sezoniere (febra de fân) și perene și în urticarie*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat; beneficiul adițional nu a fost determinat,
- 8) Rupatadin (Wystamm comprimate 10 mg) – indicat în *tratatamentul simptomatic al rinitei alergice și urticariei cronice idiopatice la adulți și adolescenți (de 12 ani și peste)*, prezintă un beneficiu terapeutic moderat iar beneficiul adițional nu a fost determinat.

Eficacitatea medicamentului Dymista

Evaluarea eficacității combinației Azelastin/Fluticason a fost realizată în baza a 4 studii clinice randomizate dublu-orb, pentru pacienții diagnosticați cu rinită alergică sezonieră:

- un studiu pivot (MP4001) în care Dymista a fost comparată cu medicamentele componente,
- 3 studii clinice în care Dymista a fost comparată cu fiecare dintre componente în formulări care conțin aceiași excipienți administrate cu același pulverizator (MP4002, MP4004 și MP4006 realizate la solicitarea FDA).

Studiul clinic pivot MP4001 – Dymista versus azelastin și versus propionat de fluticason

Obiectivul principal: compararea eficacității medicamentului Dymista față de placebo și fiecare dintre principiile active comercializate separat: azelastina și fluticason.

Metodă: studiu comparativ, randomizat, dublu-orb cu durata de 14 zile.

Criterii de înrolare

- pacienți bărbați și femei cu vârsta de cel puțin 12 ani,
- scor total al simptomelor nazale rTNSS ≥ 8 până la 12, scor al congestiei nazale 2 sau 3, la înrolare,
- rTNSS (dimineața sau seara) ≥ 8 pentru 3 scoruri care formează scorul total pe parcursul perioadei de adaptare și scorul de congestie nazal- 2 sau 3, în momentul randomizării,
- cel puțin un eveniment sever de rinită alergică cauzat de polen,
- testul cutanat Prick pozitiv,
- tratament stabil cu cel puțin 30 de zile înainte de prima vizită, dacă se realizează o desensibilizare,
- excluderea pacienților care au urmat imunoterapie sublinguală sau utilizarea unui regim de curățare timp de cel puțin 6 luni.



Brațele studiului

- 1) combinația Azelastin/Fluticason 137/50 µg/doză – o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
- 2) produsul comercial cu Azelastin (137 µg/doză) – o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
- 3) produsul comercial cu Fluticason (50 µg/doză) - o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
- 4) placebo - o pulverizare în fiecare nară x 2/zi.

A fost urmărită variația scorului rTNSS în perioada ziua 0-ziua 14.

Secundar au fost evaluați următorii indicatori:

- perioada de timp până la reducerea scorului rTNSS cu cel puțin 50% față de valorile inițiale,
- perioada de timp până la reducerea completă (rTNSS final = aproximativ 1 punct pentru fiecare simptom).

Rezultate

610 pacienți au fost incluși (randomizați în raport de 1:1:1:1), dintre care 607 au reprezentat populația aflată în intenție de tratament (pacienți randomizați și tratați cu cel puțin o doză din medicamentul analizat).

Pacienții aveau, în medie, vârsta de 39,3 ani și au fost predominant femei (65%). Durata medie a rinitei alergice a fost de 19 ani, de la diagnosticare.

Scorul rTNSS la includere a fost de 18,8 în grupul DYMISTA, 18,1 în grupul azelastinei, 18,3 în grupul fluticazonei și 18,7 în grupul placebo.

S-a observat o variație a scorului rTNSS în ziua 14 față de ziua 0 de -5,31 după Dymista, -3,25 în urma administrării de azelastin, -3,84 după fluticason și -2,20 după placebo.

Dymista s-a dovedit superior față de placebo, azelastin și propionatul de fluticason în ceea ce privește variația scorului rTNSS în perioada cuprinsă între ziua 0 și 14, diferențele fiind următoarele:

- - 3,11 versus placebo ($p < 0,001$),
- -2,06 versus azelastin ($p < 0,001$),
- -1,47 versus propionatul de fluticason ($p = 0,003$).

Azelastin și propionatul de fluticason au prezentat o superioritate similară comparativ cu placebo, diferențele fiind de -1,05 ($p = 0,0015$) respectiv -1,64 ($p = 0,0005$).

Procentul de pacienți care au prezentat o scădere $\geq 50\%$ a scorului rTNSS în ziua 14 a fost 49,1% după administrarea medicamentului Dymista, 37,4% după azelastin, 38,2% după fluticason și 28,3% după placebo. Simptomele s-au redus total sau parțial pentru 17,8% dintre pacienți după tratamentul cu Dymista, 9,2% dintre cei care au primit fluticason, 8,3% dintre cei tratați cu azelastin și 7,8% care au primit placebo. Simptomatologia s-a ameliorat mai devreme cu 7 zile de tratament cu Dymista comparativ cu azelastin și cu 8 zile față de fluticason ($p = 0,026$) și placebo ($p = 0,009$).

Studiile clinice MP4002-MP4004-MP4006

Dymista versus azelastin și propionat de fluticason în formulări cu aceiași excipienți ca în Dymista

Obiectivul principal: compararea eficacității medicamentului Dymista față de placebo și fiecare dintre principiile active comercializate separat: azelastina și fluticason.

Metodă: studii comparative, randomizate cu design dublu-orb și durata de 14 zile.



Criterii de înrolare

- pacienți bărbați și femei cu vârsta de cel puțin 12 ani,
- pacienți diagnosticați cu rinită moderată până la severă definită de prezența a cel puțin uneia dintre simptomele următoare:
 - tulburări de somn,
 - dificultăți în practicarea activităților zilnice, în petrecerea timpului liber și/sau practicarea sportului,
 - dificultăți la școală sau la muncă,
 - simptome supărătoare
- scor total al simptomelor nazale rTNSS ≥ 8 până la 12, scor al congestiei nazale 2 sau 3, la înrolare,
- rTNSS (dimineața sau seara) ≥ 8 pentru 3 scoruri care formează scorul total pe parcursul perioadei de adaptare, scorul de congestie nazală- 2 sau 3 și scorul instantaneu iTNSS ≥ 8 în momentul randomizării,
- cel puțin un eveniment sever de rinită alergică cauzat de polen,
- testul cutanat Prick pozitiv,
- tratament stabil cu cel puțin 30 de zile înainte de prima vizită, dacă se realizează o desensibilizare,
- excluderea pacienților care au urmat imunoterapie sublinguală sau utilizarea unui regim de curățare timp de cel puțin 6 luni.
- în studiul clinic MP4006, la randomizare
 - în ultimele 3 zile anterior randomizării și în dimineața acesteia,
 - suma a 7 scoruri rTNSS consecutive a fost ≥ 56 cu un scor al congestiei nazale ≥ 14 ,
 - scorul instantaneu iTNSS ≥ 8 și scorul de congestie ≥ 2 .

Brațele studiului

1. combinația Azelastin/Fluticason 137/50 μg /doză – o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
2. produsul comercial cu Azelastin (137 μg /doză) – o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
3. produsul comercial cu Fluticason (50 μg /doză) - o pulverizare în fiecare nară x 2/zi,
4. placebo - o pulverizare în fiecare nară x 2/zi.

A fost urmărită variația scorului rTNSS în perioada ziua 0-ziua 14.

Rezultatele obținute în studiul clinic MP4002

832 pacienți au fost incluși (randomizați în raport de 1:1:1:1), dintre care 831 au reprezentat populația aflată în intenție de tratament (pacienți randomizați și tratați cu cel puțin o doză din medicamentul analizat).

Pacienții aveau, în medie, vârsta de 37,4 ani și au fost predominant femei (64%). Durata medie a rinitei alergice a fost de 21,5 ani, de la diagnosticare.

Scorul rTNSS la includere a fost de 18,3 în grupul DYMISTA, 18,2 în grupul azelastinei, 18,2 în grupul fluticazonei și 18,6 în grupul placebo.

S-a observat o variație a scorului rTNSS în ziua 14 față de ziua 10 de -5,61 după Dymista, -4,23 în urma administrării de azelastin, -4,71 după fluticason și -2,92 după placebo.

Dymista s-a dovedit superior față de placebo, azelastin și propionatul de fluticason în ceea ce privește variația scorului rTNSS în perioada cuprinsă între ziua 0 și 14, diferențele fiind următoarele:

- - 2,69 versus placebo ($p < 0,001$),



- -1,38 versus azelastin ($p=0,001$),
- -0,90 versus propionatul de fluticason ($p=0,034$).

Azelastin și propionatul de fluticason au prezentat o superioritate similară comparativ cu placebo, diferențele fiind de -1,31 ($p<0,001$) respectiv -1,79 ($p<0,001$).

Rezultatele obținute din studiul clinic MP4004

779 pacienți au fost incluși (randomizați în raport de 1:1:1:1), dintre care 776 au reprezentat populația aflată în intenție de tratament (pacienți randomizați și tratați cu cel puțin o doză din medicamentul analizat).

Pacienții aveau, în medie, vârsta de 37,8 ani și au fost predominant femei (64%). Durata medie a rinitei alergice a fost de 21 ani, de la diagnosticare. Scorul rTNSS la includere a fost de 18,2 în grupul DYMISTA, 18,5 în grupul azelastinei, 18,6 în grupul fluticazonei și 18,2 în grupul placebo. S-a observat o variație a scorului rTNSS în ziua 14 față de ziua 10 de -5,54 după Dymista, -4,54 în urma administrării de azelastin, -4,55 după fluticason și -3,03 după placebo.

Dymista s-a dovedit superior față de placebo, azelastin și propionatul de fluticason în ceea ce privește variația scorului rTNSS în perioada cuprinsă între ziua 0 și 14, diferențele fiind următoarele:

- - 2,51 versus placebo ($p<0,001$),
- -1,00 versus azelastin ($p=0,032$),
- -0,99 versus propionatul de fluticason ($p=0,038$).

Azelastin și propionatul de fluticason au prezentat o superioritate similară comparativ cu placebo, diferențele fiind de -1,51 ($p<0,001$) respectiv -1,52 ($p<0,001$).

Rezultatele obținute în studiul clinic MP4006

1801 pacienți au fost incluși (randomizați în raport de 1:1:1:1), dintre care 1791 au reprezentat populația aflată în intenție de tratament (pacienți randomizați și tratați cu cel puțin o doză din medicamentul analizat).

Pacienții aveau, în medie, vârsta de 35,2 ani și au fost predominant femei (61%). Durata medie a rinitei alergice a fost de 20 ani, de la diagnosticare. Scorul rTNSS la includere a fost de 19,4 în grupul DYMISTA, 19,5 în grupul azelastinei, 19,4 în grupul fluticazonei și 19,5 în grupul placebo.

S-a observat o variație a scorului rTNSS în ziua 14 față de ziua 10 de -5,53 după Dymista, -4,82 în urma administrării de azelastin, -4,89 după fluticason și -3,40 după placebo. Dymista s-a dovedit superior față de placebo, azelastin și propionatul de fluticason în ceea ce privește variația scorului rTNSS în perioada cuprinsă între ziua 0 și 14, diferențele fiind următoarele:

- - 2,13 versus placebo ($p<0,001$),
- -0,71 versus azelastin ($p=0,016$),
- -0,64 versus propionatul de fluticason ($p=0,029$).

Azelastin și propionatul de fluticason au prezentat o superioritate similară comparativ cu placebo, diferențele fiind de -1,42 ($p<0,001$) respectiv -1,49 ($p<0,001$).

Siguranța medicamentului Dymista

Principalele evenimente nedorite raportate după administrarea medicamentului Dymista conform unui studiu clinic în care s-a evaluat toleranța pe termen lung (52 de săptămâni), care a prezentat un design



deschis, versus propionatul de fluticason, pentru pacienții diagnosticați cu rinită alergică cronică sau vasomotorie au fost:

- disgeuzie în 2,5% versus 0,5% din cazuri,
- epistaxis în 1,2% versus 0,5% din cazuri,
- cefalee 1% versus 4,3% din cazuri,
- toate 1% versus 0%.

Conform RCP-ului pot apărea efecte secundare sistemice cauzate de corticosteroizii administrați nazal, în special atunci când se prescriu doze mari pentru perioade prelungite, dintre care sunt prezentate: sindromul Cushing și simptomatologia cushinoidă, inhibarea funcției suprarenale, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, cataractă, glaucom, efecte psihologice sau comportamentale (hiperactivitate, tulburări psihomotorii, de somn, anxietate, depresie sau agresiune).

Concluzia evaluării HAS

Medicamentul cu DCI Combinații (Azelaștinum+Fluticasonum) prezintă un **beneficiu terapeutic moderat** administrat ca tratament pentru *ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderată până la severă dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă*.

Dymista nu prezintă un beneficiu terapeutic suplimentar (ASMR V) comparativ cu un medicament antihistaminic (oral sau intranazal) și un corticoid intranazal.

În cadrul strategiei terapeutice, Dymista reprezintă o terapie de a doua intenție în rinita alergică sezonieră și perenă, moderată până la severă, dacă tratamentul cu antihistaminice administrate intranazal sau glucocorticoizi nu este considerat suficient.

2.2. NICE

Medicamentul cu DCI Combinații (Azelaștinum/Fluticasonum) nu a fost evaluat de autoritățile competente din Marea Britanie.

2.3. SMC

Pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentelor se precizează că Dymista este recomandat în vederea rambursării, utilizat în scopul ameliorării simptomelor de rinită alergică sezonieră sau perenă, moderată până la severă, dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau corticosteroizi nu este suficientă. Nu a fost publicat un raport de evaluare comprehensiv [3].

2.4. IQWiG/GBA

Medicamentul Dymista nu a fost evaluat de autoritățile competente germane.



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Combinații (Azelaștinum+Fluticasonum) este rambursat în procent de 100% în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Olanda, Marea Britanie, Slovacia, Slovenia, Suedia și Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI CALCULUL COSTURILOR TERAPIEI

În anul 2016 au fost publicate următoarele recomandări privind tratamentul rinitei alergice formele sezonieră și perenă, care sunt în vigoare, în prezent [4]:

I. rinita alergică severă

- corticosteroid intranasal + antihistaminic oral H1 sau un corticosteroid intranasal (recomandare 1A),
- corticosteroid intranasal + antihistaminic intranasal sau numai un corticosteroid intranasal (recomandare 2A),
- corticosteroid intranasal + antihistaminic intranasal sau numai un corticosteroid de uz intranasal (recomandare 3),
- antagonist al receptorilor leucotrienei sau un antihistaminic oral (recomandare 4A),
- corticosteroid intranasal este opțiune de elecție versus un antihistaminic intranasal (recomandare 5A),
- antihistaminic intranasal sau oral (recomandare 6A),

II. rinita alergică perenă

- un corticosteroid intranasal este de preferat asocierii corticosteroid+antihistaminic H1 oral (recomandare 1B),
- corticosteroid intranasal + antihistaminic intranasal sau numai un corticosteroid de uz intranasal (recomandare 2B),
- antihistaminic oral este de preferat unui antagonist al receptorilor leucotrienei (recomandare 4B),
- corticosteroid intranasal este opțiune de elecție versus un antihistaminic intranasal (recomandare 5B),
- antihistaminic intranasal sau oral (recomandare 6B).

Calculul costurilor terapiei

Solicitantul a propus drept comparator pentru combinația fixă Azelaștin+Fluticason asocierea Fluticason 50 µg cu Cetirizin 10 mg. Ambele medicamente se regăsesc în Lista medicamentelor rambursabile aprobată prin Hotărâre de Guvern și asocierea fluticason+cetirizina este indicată aceluiași segment populațional și prezintă proprietăți farmacodinamice similare cu ale combinației fixe, Dymista.

Considerăm comparatorul propus ca fiind relevant pentru practica medicală din România, ținând seama și că prima recomandare analizată în ghidul clinic consultat este asocierea unui corticosteroid intranasal cu un antihistaminic oral.



Combinatii (Azelastinum+Fluticasonum)

Dymista 137μg/50 μg și 1000 μg/365 μg spray nazal, suspensie (Meda Pharma GmbH & CO KG – Germania) este condiționat în cutii cu un flacon din sticlă brună, de capacitate 25 ml, echivalentul a 23 g spray nazal, suspensie (cel puțin 120 doze) eliberate, prevăzut cu pompă de pulverizare și aplicator nazal din PP, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 97,46 lei.

Doza recomandată, conform RCP-ului este de o acționare în fiecare fosă nazală de două ori pe zi.

Având în vedere că un flacon este necesar administrării timp de o lună, costul anual al tratamentului cu Dymista este 1169,52 lei/an (97,46 lei x 12 luni).

Cetirizinum

Zyrtec 10 mg/ml soluție orală (UCB Pharma GmbH - Germania) este condiționat în flacoane din sticla brună cu picurator din PEJD x 20ml picături orale, soluție, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 13,16 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani este 10 mg o dată pe zi (20 picături).

Costul anual al terapiei cu Zyrtec este 4790, 24 lei/an (13,16 lei x 7x52).

Fluticason propionat

Flixotide 50 Inhaler CFC Free suspensie inhalatorie presurizată (Glaxo Wellcome UK LTD - Marea Britanie) este condiționat în cutii cu flacon presurizat x 120 doze x 50mcg suspensie de inhalat presurizată, prevăzut cu valvă dozatoare, care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 35,22 lei.

Conform RCP-ului, doza recomandată pentru profilaxia și tratamentul rinitelor alergice sezoniere și al rinitelor perene este 2 pufuri în fiecare nară o dată pe zi, de preferat dimineața. În unele cazuri pot fi necesare 2 pufuri în fiecare nară de 2 ori pe zi. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 4 pufuri în fiecare nară.

Costul anual al tratamentului cu Flixonase este 422,64 lei/an (35,22 x 12 luni).

Costul anual al asocierii cetirizinum+fluticason, este 5212,88 lei/an.

Din compararea costurilor celor două terapii se observă că tratamentul cu Dymista prezintă un impact bugetar negativ, deoarece are un cost cu 77,5% mai mic comparativ cu asocierea Zyrtec și Flixotide.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE – nu a fost evaluat SMC – recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWiG/GBA – nu a fost evaluat	0	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25	25
4. Costul terapiei		
Impact bugetar negativ	30	30
TOTAL PUNCTAJ	85	



6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Combinații (Azelastinum+Fluticasonum) **întrunește punctajul de admitere necondiționată** 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*, aprobată prin Hotărâre de Guvern.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutice pentru medicamentul cu DCI Combinații (Azelastinum+Fluticasonum) indicat pentru "*ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă, moderate până la severe dacă monoterapia cu antihistaminice intranazale sau glucocorticoizi nu este considerată suficientă*".

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Dymista 137 micrograme/50 micrograme/doza spray nazal, suspensie, varianta actualizată în august 2017,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, Avis 5 Février 2014, *Dymista 137μg/50μg, suspension pour pulvérisation nasale* CT 13336/05.02.2014,
3. Scottish Medicines Consortium, *Azelastine hydrochloride 137micrograms plus fluticasone propionate 50micrograms per actuation nasal spray (Dymista® nasal spray)*, Update 921/05.09.2014,
4. Brozek J.L. et al., *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA Guidelines) – 2016 revision*, J Allergy Clin Immunol, volume 140, number 4: 950-958.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

