MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI COMBINAȚII: INDACATEROLUM + GLICOPIRONIUM BROMIDUM + MOMETASONUM

INDICAȚIE: tratamentul de întreţinere al astmului la pacienții adulți care nu sunt controlați adecvat cu un tratament de întreținere combinat care constă în asocierea dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și o doză mare de corticosteroid în administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări astmatice în anul anterior

Data depunerii dosarului	**01.02.2021**
Numărul dosarului	**2557**

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI Combinații: Indacaterolum + Glicopironium Bromidum + Mometasonum

1.2. DC: Enerzair Breezhaler 114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme pulbere de inhalat capsule

1.3 Cod ATC: R03AL12

1.4 Data eliberării APP: 03.07.2020

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

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

1.7. Forma farmaceutică: Pulbere de inhalat, capsulă:

Forma farmaceutică	Pulbere de inhalat, capsulă
Concentraţie	**114 micrograme/46 micrograme/136 micrograme**
Calea de administrare	**Administrare inhalatorie**
Mărimea ambalajului	**Cutie cu 30 x 1 capsulă (unitate dozată) + 1 inhalator**

Conform RCP : Fiecare capsulă conține indacaterol 150 µg (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 63 µg echivalent cu glicopironiu 50 µg și furoat de mometazonă 160 µg. Fiecare doză eliberată (doza care iese din piesa bucală a inhalatorului) conține indacaterol 114 µg (sub formă de acetat), bromură de glicopironiu 58 µg echivalent cu 46 µg de glicopironiu și furoat de mometazonă 136 µg.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**389,01**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**12,967**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Enerzair Breezhaler este indicat în tratamentul de întreţinere al astmului la pacienți adulți care nu sunt controlați adecvat cu un tratament de întreținere combinat care constă în asocierea dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și o doză mare de corticosteroid în administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări astmatice în anul anterior.	Doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi.	Doza maximă recomandată este de 114 µg/46 µg/136 µg, o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste această vârstă).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală terminală care necesită dializă.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, prin urmare, acesta trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul posibil.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Enerzair Breezhaler la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr.4, Anexa 1 din Ordinului nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr.861/2014, în cazul combinațiilor în doze fixe în care componentele sunt deja incluse în *Listă,* se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) ale combinaţiei sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinaţiei. Combinaţia se va introduce în Listă numai în condiţia în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat (pentru dubla combinaţie monocomponentele trebuie să fie compensate în *Listă*, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicaţia pentru care este depusă combinaţia fixă; pentru tripla combinaţie se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în *Listă* sau combinaţie de unu + dubla combinaţie, însă ambele trebuie să fie compensate în *Listă* şi este obligatoriu ca cel puţin una dintre monocomponente sau dubla combinaţie să fie rambursate pe indicaţia pentru care este depusă combinaţia fixă).

Menționăm ca pentru toate cele 3 monocomponente ale combinației cu doze fixe, Enerzair Breezhaler, există pe piața românească numai medicamentele inovative, iar acestea sunt compensate in Listă și una dintre monocomponente, respectiv Asmanex Twisthaler 400 µg, este rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Enerzair Breezhaler, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concentrație/ UT	Indicație(conform RCP)	HG 720/2008
ENERZAIR Breezhaler	Indacaterolum/ Glicopironium / Mometasonum	Novartis	R03AL12	114 µg / 46 µg / 136 µg	Tratamentul de întreţinere al astmului la pacienţi adulţi care nu sunt controlaţi adecvat cu un tratament de întreţinere combinat care constă în asocierea dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acţiune şi o doză mare de corticosteroid în administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări astmatice în anul anterior	Propunere de includere în Lista B
ONBREZ Breezhaler	Indacaterolum	Novartis	R03AC18	120 µg	Tratamentul bronhodilatator de întreţinere al obstrucţiei căilor respiratorii la pacienţi adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)	Lista B, Poziția 205
SEEBRI Breezhaler	Glicopironium	Novartis	R03BB06	44 µg	Tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)	Lista B, poziția 204
ASMANEX Twisthaler	Mometasonum	Merck Sharpe & Dohme	R03BA07	400 µg	Tratamentul uzual de control al astmului bronşic persistent la adulţi și adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste	Lista B, Pozitia 179

Conform RCP:

<u>Onbrez Breezhaler 150 micrograme capsule cu pulbere de inhalat</u>

Indicaţie: tratamentul bronhodilatator de întreţinere al obstrucţiei căilor respiratorii la pacienţi adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare capsulă conţine maleat de indacaterol, echivalent cu indacaterol 150 micrograme. Doza de maleat de indacaterol eliberată prin piesa bucală a inhalatorului este echivalentă cu indacaterol 120 micrograme.

Forma farmaceutică - capsulă cu pulbere de inhalat.

Doze/ Calea de administrare

Doza recomandată reprezintă inhalarea conţinutului unei capsule de 150 micrograme, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Onbrez Breezhaler. Doza trebuie crescută numai la recomandarea medicului.

<u>Seebri Breezhaler 44 micrograme capsule cu pulbere de inhalat</u>

Indicaţie: tratament bronhodilatator de întreţinere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienţii adulţi cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare capsulă conţine bromură de glicopironiu 63 micrograme, echivalent cu glicopironiu 50 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza care iese prin piesa bucală a inhalatorului) conţine bromură de glicopironiu 55 micrograme, echivalent cu glicopironiu 44 micrograme.

Forma farmaceutică - capsulă cu pulbere de inhalat

Doze/ Calea de administrare

Doza recomandată constă în inhalarea conţinutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Seebri Breezhaler.

Asmanex Twisthaler 200 micrograme pulbere de inhalat
Asmanex Twisthaler 400 micrograme pulbere de inhalat

Indicaţie: tratamentul uzual de control al astmului bronşic persistent la adulţi și adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare doză eliberată conţine furoat de mometazonă 400 micrograme.

Forma farmaceutică - pulbere de inhalat.

Doze/ Calea de administrare

Dozele recomandate se stabilesc în funcţie de gradul de severitate al astmului bronşic.

Pacienţi cu astm bronşic persistent uşor până la moderat: Doza recomandată iniţial pentru majoritatea pacienţilor din această categorie este de 400 micrograme furoat de mometazonă, o dată pe zi. Datele sugerează că un control mai eficace al astmului bronşic se obţine dacă doza unică zilnică se administrează seara. La unii pacienţi, astmul bronşic poate fi controlat în mod adecvat prin administrarea a 400 micrograme furoat de mometazonă zilnic, în două prize (200 micrograme furoat de mometazonă, administrate de două ori pe zi – furoatul de mometazonă este disponibil şi ca Asmanex Twisthaler 200 micrograme). Doza de Asmanex Twisthaler 400 micrograme pulbere de inhalat trebuie să fie individualizată şi stabilită la valoarea cea mai mică care poate să asigure menţinerea unui control eficace al astmului bronşic. Reducerea dozei la 200 micrograme administrate o dată pe zi, seara, poate reprezenta, pentru unii pacienţi, doza de întreţinere eficace.

Pacienţi cu astm bronşic sever: Doza recomandată iniţial este de 400 micrograme furoat de mometazonă, administrată de două ori pe zi, şi reprezintă doza maximă recomandată. În momentul în care simptomele sunt controlate, se va stabili doza minimă eficace de Asmanex Twisthaler 400 micrograme pulbere de inhalat.

Corespondența dozelor de furoat de mometazonă eliberate din dispozitivele de inhalat Twisthaler, Atectura Breezehaler și Enerzair Breezehaler

Doza de furoat de mometazonă	Furoat de mometazonă Twisthaler	Furoat de mometazonă/indacaterol Atectura Breezehaler	Furoat de mometazonă/indacaterol/glicopironiu Enerzair Breezehaler
Mică	200 µg	80 µg	Nu a fost investigată
Medie	400 µg	160 µg	Nu a fost autorizată
Mare	800 µg	320 µg	160 µg

Corespondența dintre dozele de furoat de mometazonă eliberate prin dispozitivele Twisthaler (Mometazonă furoat, MF) și Atectura Breezehaler (Indacaterol/Mometazonă furoat, IND-MF) a fost stabilită în baza studiior clinice de farmacocinetică comparative și *in-vitro* (6).

Astfel, conform unui studiu clinic deschis, încrucișat realizat cu subiecți sănătoși, aceștia au primit secvențial MF prin Twisthaler (400 µg, doză medie de corticosteroid inhalator (ICS) și doze crescătoare prin Breezehaler, 50, 100, 200, 400 µg). În paralel, s-a derulat un studiu dublu-orb, randomizat, realizat cu pacienți asmatici, cărora li s-au administrat fie 80 µg MF (doză mică ICS) sau 320 µg (doză mare ICS) prin Breezehaler, fie 200 µg (doză mică ICS) sau 800 µg (2 inhalații a 400 µg; doză mare ICS) prin Twisthaler, o administrare pe zi.

Ca și concluzie, caracterizarea farmacocineticii din cele 2 studii realizate cu voluntari sănătoși și, respectiv, cu pacienți asmatici, a permis selectarea dozelor de 80 µg (mică), 160 µg (medie) și 320 µg (mare) eliberate prin Breezehaler (formularea QMF 149) ca doze comparabile cu dozele de 200 µg, 400 µg și 800 µg eliberate prin Twisthaler. Alegerea dozelor a fost coroborată și de studiile de farmacodinamică din timpul programului de dezvoltare, care au confirmat dozele de mometazonă din Breezehaler în termeni de $VEMS_1$ (FEV_1).

Un studiu *in-vitro* a interacțiunii dintre componente a arătat o creștere a masei particulelor fine de mometazonă în cazul formulării IND-GLY-MF (Indacaterol-Glicopironiu-Furoat de mometazonă) din Enerzair Breezehaler (formularea QVM 149), comparativ cu doza corespunzătoare de mometazonă din Atectura Breezehaler, IND-MF (Indacaterol-Mometazonă furoat), interacțiune datorată prezenței glicopironiului în Enerzair Breezehaler. În consecință, doza medie de mometazonă din combinația IND-GLY-MF a fost redusă la 80µg, iar doza mare la 160 µg și sunt similare în ceea ce privește potența acţiunii farmacodinamice a dozei, cu doza medie corespunzătoare de mometazonă de 160µg și, respectiv, doza mare de 320µg din formularea IND-MF, utilizate ca și comparatori în studiul IRIDIUM(5).

În cadrul studiului IRIDIUM, un studiu randomizat, dublu-orb, de fază III, au fost evaluate eficacitatea și siguranța, la o administrare pe zi, a combinației IND-GLY-MF din Enerzair Breezehaler, comparativ cu administrarea

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

combinației ICS-LABA, la pacienți cu astm controlat neadecvat. Una dintre combinațiile ICS-LABA a reprezentat-o combinația IND-MF din Atectura Breezehaler. Pacienților li s-au administrat următoarele doze medii și mari de IND-GLY-MF: 150µg-50µg-80µg, respectiv 150µg-50µg-160µg și următoarele doze medii și mari de IND-MF: 150µg-160µg, respectiv 150µg-320µg.

Ghidul pentru Prevenirea și Managementul Astmului (GINA), actualizat în 2021, pentru treptele 4 și 5 GINA recomandă administrarea inhalatorie a triplei terapii în cazul pacienților cu vârsta ≥ 18 ani, respectiv asocierea unui antagonist muscarinic cu acțiune de lungă durată (LAMA) la combinația în doze medii sau mari a unui corticosteroid asociat cu un β2 agonist adrenergic cu acțiune de lungă durată, în cazul astmului persistent, necontrolat (figura 1)(8).

GINA 2019 recomandă LAMA Tiotropium ca opțiune de tratament pentru tripla terapie inhalatorie la pacienții cu exacerbări ale astmului, pentru treptele 4 și 5 GINA. Adăugarea Tiotropium la combinația ICS-LABA a demonstrat ameliorarea funcției pulmonare și creșterea duratei de timp până la prima exacerbare, însă pentru administrarea tratamentului este nevoie de utilizarea a 2 inhalatoare. Utilizarea unui singur inhalator pentru combinația ICS-LABA poate facilita gestionarea astmului prin creșterea aderenței la tratament. Utilizarea unei administrări o dată pe zi în cazul combinației ICS – LABA – LAMA într-un singur inhalator ar putea să fie o opțiune eficientă de tratament pentru pacienții cu astm și ar simplifica gestionarea astmului.

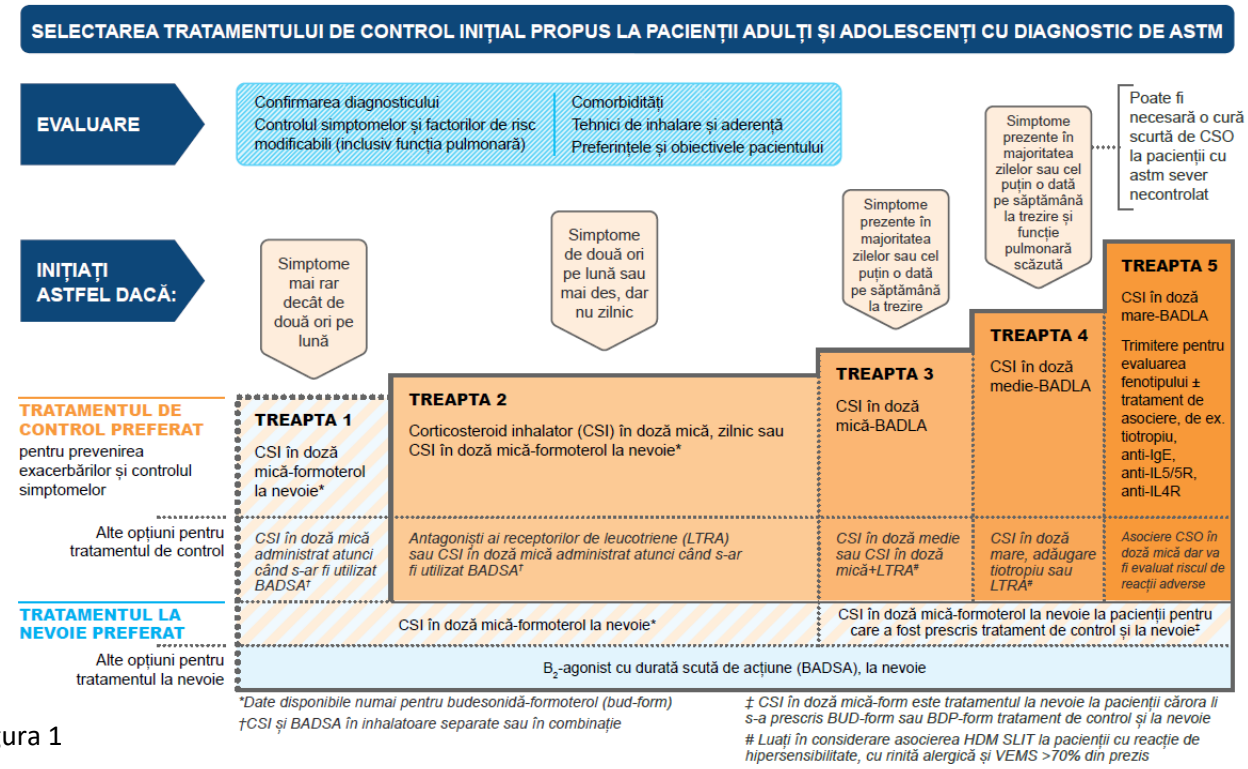

Figura 1

Rezultatul primar al studiului IRIDIUM a fost modificarea față de valoarea inițială a $VEMS_1$ (volumul expirator maxim în prima secundă a unui expir forțat care urmează unui inspir forțat) în cazul administrării dozei medii sau mari de IND-GLY-MF, comparativ cu administrarea dozei medii sau mari de IND-MF în săptămâna 26. Valoarea inițială a $VEMS_1$ a fost aleasă ca parametru al funcției pulmonare în conformitate cu ghidurile Agenției Europene a Medicamentului referitoare la investigația clinică a tratamentului astmului (CPMP/EWP/2922/01), iar durata de 26 de săptămâni a fost considerată ca fiind o perioadă adecvată de timp pentru evaluarea $VEMS_1$, deoarece valoarea concentrației de platou (de echilibru)a medicamentului este estimată a fi atinsă în 4 săptămâni, conform profilului farmacocinetic-farmacodinamic cunoscut al componentelor.

Rezultatele secundare ale studiului au fost îmbunătățirea $VEMS_1$ pe parcursul a 52 de săptămâni, precum și rata exacerbărilor astmului (ușoare, moderate sau severe).

Conform figurii 2, în săptămâna 26, se observă o îmbunătățire cu 65 ml a $VEMS_1$ în cazul administrării dozei mari de IND-GLY-MF comparativ cu administrarea dozei mari de IND-MF (p<0,001) și o îmbunătățire cu 76 ml a $VEMS_1$ în cazul administrării dozei medii de IND-GLY-MF comparativ cu doza medie de IND-MF (p<0,001).

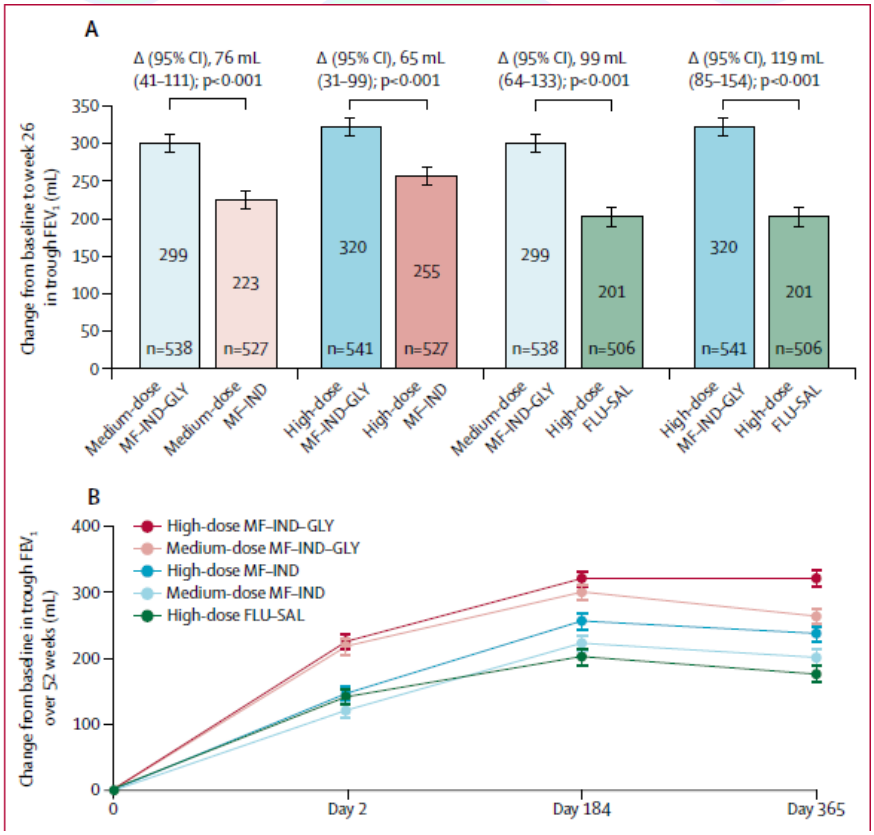

Figura 2. Modificarea valorilor $VEMS_1$ faţă de valoarea iniţială în săptămânile 26 şi 52 ale studiului

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

În săptămâna 52, în cazul administrării dozei mari de IND-GLY-MF, s-a observat o reducere a ratei exacerbărilor moderate și severe ale astmului cu 15% (p=0,12), a exacerbărilor severe cu 22% (p=0.050) și a tuturor exacerbărilor cu 21% (p=0,016), comparativ cu administrarea dozei mari de IND-MF. La administrarea dozei medii de IND-GLY-MF s-a observat reducerea ratei exacerbărilor moderate și severe cu 13% (p=0,17), a exacerbărilor severe cu 7% (p=0,53) și a tuturor exacerbărilor cu 13% (p=0,16), comparativ cu administrarea dozei medii de IND-MF (figura 3).

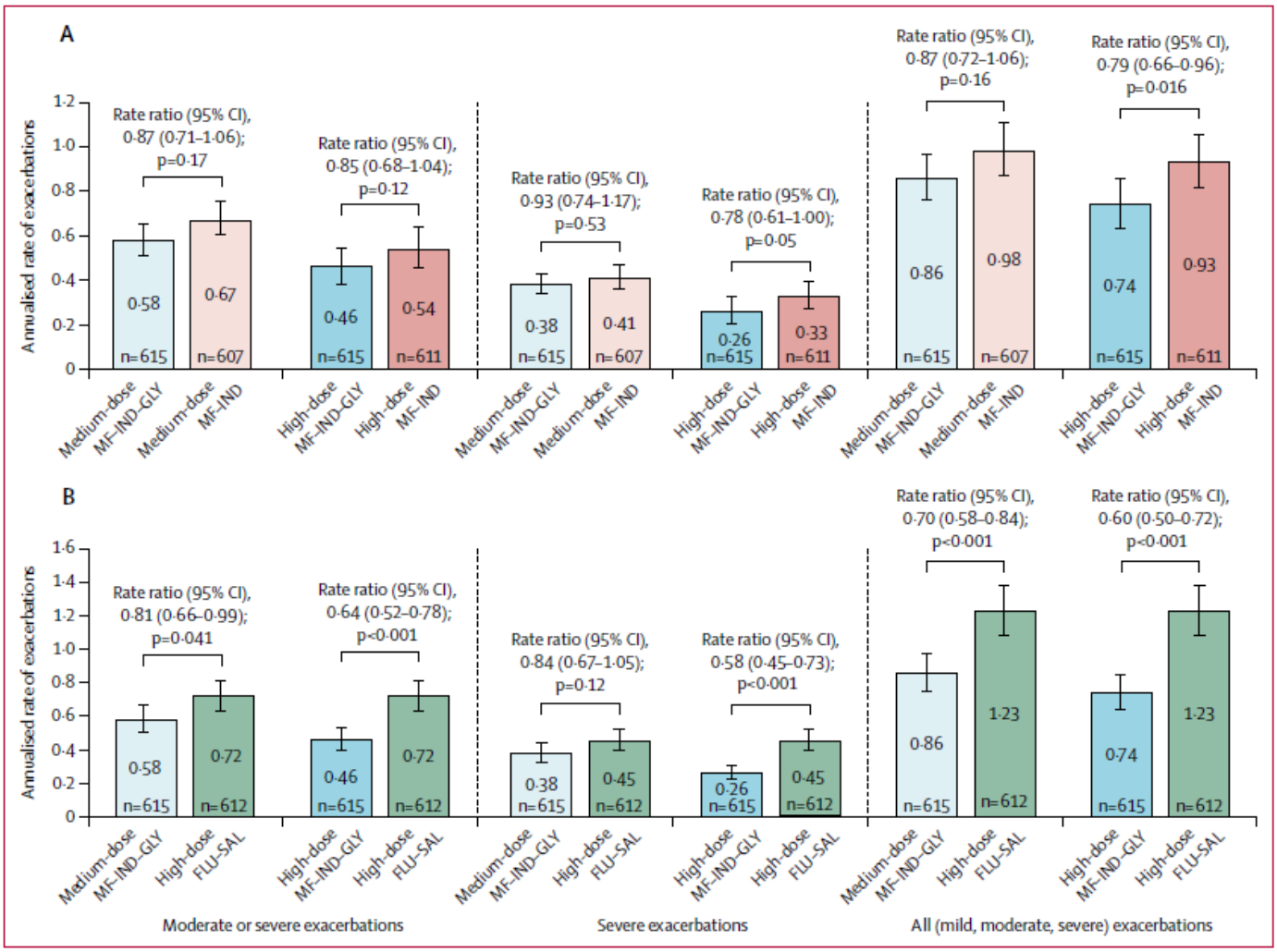

Figura 3. Rata anuală a exacerbărilor în săptămâna 52 a studiului

În concluzie, rezultatele studiului au demonstrat îmbunătățirea funcției pulmonare la pacienții cu astm inadecvat controlat, în cazul utilizării dozelor mari de IND-GLY-MF (150µg-50µg-160µg), comparativ cu dozele corespunzătoare de IND-MF (150µg-320µg). Ca urmare, dintre cele 2 doze de Enerzair evaluate pentru eficiență și

siguranță în studiul clinic de fază 3 IRIDIUM, doar doza mare de 114µg/46µg/136µg a fost autorizată de Agenția Europeană a Medicamentului (EU/1/20/1438/003).

Analiza costurilor terapiei (DDD anuale) pentru combinația Enerzair Breezehaler și pentru medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației

DC	DCI	Forma farmaceutică	Concentrație /doză eliberată	Ambalaj	Pret cu amănuntul cu TVA/ambalaj (lei)	Pret cu amănuntul cu TVA/UT(lei)	Nr.doze /an	Costul terapiei /an (lei)
Enerzair Breezhaler	Indacaterol+Glicopironiu +Mometazonă furoat	Capsulă cu pulbere de inhalat	114µg/46µg/ 136µg	30 cps	389,01	12,967	365	**4732,955**
Onbrez Breezehaler	Indacaterol	Capsulă cu pulbere de inhalat	*120 µg	30 cps	130,51	4,35	365	1587,75
Seebri Breezehaler	Glicopironiu	Capsulă cu pulbere de inhalat	44 µg	30 cps	145,57	4,852	365	1770.98
Asmanex Twisthaler	Mometazonă furoat	Pulbere de inhalat	400 µg	30 doze	61.54	2,051	**730	1497,23
Suma costului anual al monocomponentelor								**4855,96**

*Conform studiilor clinice de farmacocinetică comparativă între sărurile maleat și acetat de indacaterol, ambele săruri au produs o expunere sistemică similară în cazul pacienților cu astm și au îmbunătățit semnificativ funcția pulmonară comparativ cu placebo (7).
**În calculul costului terapiei, pentru Asmanex Twisthaler s-a luat în considerare doza de 800µg/zi (400µg x 2/zi) echivalentă dozei de 160µg/zi din formularea QVM 149, conform studiilor de farmacocinetică efectuate.

Analiza cost-minimizare a celor două terapii presupune compararea a două tratamente echivalente terapeutic. Pentru a putea considera cele două tratamente echivalente din punct de vedere terapeutic trebuie demonstrată bioechivalenţa celor două săruri de indacaterol, respectiv echivalenţa dozei de 150 µg maleat de indacaterol din Onbrez Breezehaler cu a dozei de 150 µg acetat de indacaterol din Enerzair Breezehaler în tratamentul pacienţilor asmatici (9).

Conform ClinicalTrials.gov identifier, NCT03257995, în perioada septembrie 2017-ianuarie 2018 a fost realizat un studiu dublu-orb, placebo controlat, încrucişat, multicentric, de fază II, care a cuprins 3 perioade de tratament al pacienţilor asmatici. Pacienţii au fost randomizaţi în raport 1:1:1:1:1:1 şi li s-au administrat maleat de indacaterol 150 µg, acetat de indacaterol 150 µg sau placebo. În studiu au fost incluşi 54 de pacienţi adulţi, cu vârsta ≥ 18 ani, diagnosticaţi cu astm de mai mult de 1 an de zile, cărora li s-a adminstrat o doză fixă de ICS ≥ 4 săptămâni înainte de screening. Obiectivul primar al studiului l-a constituit evaluarea efectului bronhodilatator al sărurilor de indacaterol maleat şi acetat comparativ cu placebo, raportată la $VEMS_1$ după 14 zile de tratament.

Ca obiective secundare s-au evaluat aria de sub curba a $VEMS_1$ în funcție de timp, între 0 și 4h (FEV1 AUC 0-4h), precum și FEV1, capacitatea vitală forțată (FVC) și volumul expirator forțat (FEF25-75%) după fiecare doză, la fiecare 14 zile de tratament. Alte obiective secundare evaluate au fost: farmacocinetica la concentraţia de echilibru, aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, în intervalul 0-24 h ($AUC_{0-24h,ss}$), concentraţia plasmatică maximă ($C_{max,ss}$), concentraţia plasmatică minimă ($C_{min,ss}$), concentraţia plasmatică medie ($C_{avg,ss}$), timpul până la atingerea concentraţiei plasmatice maxime ($T_{max,ss}$).

Concluziile studiului au fost următoarele: la pacienții cu astm, atât maleatul de indacaterol, cât și acetatul de indacaterol au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale funcției pulmonare în comparație cu placebo și au produs o expunere sistemică similară. Ambele săruri de indacaterol au fost sigure și, în general, bine tolerate; în cazul administrării acetatului de indacaterol la niciunul dintre pacienți nu s-a manifestat tusea ca efect advers; în cazul maleatului de indacaterol tusea a apărut ca efect advers la 12 pacienţi. Aceste descoperiri susțin acetatul de indacaterol ca fiind un LABA eficient în terapiile combinate inhalatorii pentru pacienții cu astm (7).

Prin urmare, putem afirma că dozele de 150 µg maleat şi acetat de indacaterol din dispozitivele Breezehaler sunt echivalente şi că cele 2 tratamente sunt echivalente terapeutic, conform dovezilor prezentate anterior. În puls, utilizarea Enerzair Breezehaler creşte complianţa la tratament a pacienţilor şi reduce costurile suplimentare care ar putea fi cauzate de o utilizare neadecvată a mai multor dispozitive și ar genera o eficienţă redusă a tratamentului.

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost al terapiei cu DCI combinația Indacaterolum + Glicopironium Bromidum + Mometasonum **mai mic** față de suma costurilor individuale asociate componentelor combinației.

Conform OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea şi completarea OMS 861/2014, anexa 1, art. 1, lit. k […], „*stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează*

nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mica decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A".

DC	Cost tratament lunar	Coplata pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplata pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplata pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Feb. 2021	Gradul maxim de îndatorare (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
Enerzair Breezhaler	394,41	315,53	197,20	39,44	2300	460	230

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea combinatiei în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA B, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din preţul de referinţă.*

Referințe bibliografice:

1.RCP Enerzair Breezhaler https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200703148265/anx_148265_ro.pdf
2.RCP Onbrez Breezhaler https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150176/anx_150176_ro.pdf
3. RCP Seebri Breezhaler https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150108/anx_150108_ro.pdf
4. RCP Asmanex Twisthaler https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_1256_12.12.08.pdf
5. The Lancet: Vol.8, Issue 10, 01.10.2020, https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30190-9/fulltext
6. Pulm Pharmacol Ther.,2021 Mar 23;102019.doi: 10.1016/j.pupt.2021.102019, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33771722/
7. Respiratory Research volume 21, Article number: 248 (2020), https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01501-1
8.GINA Main Report 2021, https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf
9.Ghid MS 20.09.2004 privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței, Cap.II.6, art.17, http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocument/56654

Raport finalizat la data de: 13.09.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu