



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI COMBINAȚII: BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM

INDICAȚIE: *Tratament de întreținere pentru astm bronșic, la adulții a căror afecțiune nu este controlată în mod adecvat cu o terapie de întreținere cu asocierea între un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid în doză medie, cu administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări ale astmului bronșic în anul anterior*

Data depunerii dosarului

16.02.2021

Numărul dosarului

3753

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



1. DATE GENERALE

1.1. DCI Combinații: Beclometasonum + Formoterolum + Glicopirioniu Bromidum

1.2. DC: Trimbow 87/5/9 micrograme pe doză, soluție de inhalat presurizată

1.3 Cod ATC: R03AL09

1.4 Data eliberării APP: 17.07.2017

1.5. Deținătorul de APP: Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italia

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

1.7. Forma farmaceutică: soluție de inhalat presurizată

Forma farmaceutică	Sol. de inhal. presurizată
Concentrație	87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme
Calea de administrare	Administrare inhalatorie
Mărimea ambalajului	1 flacon presurizat cu 120 doze (22 luni)

Conform RCP : Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopirioniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopirioniu 11 micrograme).

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020(1)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	288,41
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2,403

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP(2)

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Trimbow este indicat în tratamentul de întreținere 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 este de două inhalări, de două ori pe zi. Doza maximă este de două inhalări, de două ori pe zi.	Pacienților trebuie să li se recomande să utilizeze Trimbow în fiecare zi, chiar și atunci când sunt asimptomatici.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 ani și peste).

Insuficiență renală



Trimbow poate fi utilizat în doza recomandată la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, în special dacă este asociată cu o reducere semnificativă a greutății corporale, trebuie luată în considerare numai dacă beneficiul preconizat depășește riscul potențial.

Insuficiență hepatică

Nu există date relevante privind utilizarea Trimbow la pacienți cu insuficiență hepatică severă, iar medicamentul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Copii și adolescenți

BPOC Trimbow nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Astm bronșic Siguranța și eficacitatea Trimbow la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost încă 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 combinației sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în *Listă* numai în condiția 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 combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în *Listă*, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în *Listă* sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în *Listă* și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology:

- DDD Foster 100/6mcg/doză 4UD (= 4 doze inhalatorii aer)
- DDD pentru DCI Glycopyrronium bromide 1 UD (=1 doze inhalatorii pulbere)
- DDD pentru combinația DCI Beclometasonum + Formoterolum + Glicopironiu Bromidum este de 4UD (= 4 doze inhalatorii aer).

În cuprinsul site-ul WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology este publicat faptul ca este complicat de precizat DDD-urile pentru diferitele forme de dozare și chiar pentru diferitele dispozitive de inhalare ale aceleiași forme de dozare. S-a demonstrat că anumite dispozitive de inhalare oferă o mai bună depunere a ingredientului activ în plămâni. Acest lucru oferă un efect clinic mai bun și, prin urmare, ingredientele active pot fi utilizate în doze mai mici. S-a decis să nu se ia în considerare acest aspect la alocarea DDD-urilor în acest grup, deoarece imaginea este foarte complexă și documentația comparativă satisfăcătoare nu este întotdeauna disponibilă. În consecință, numai un DDD este atribuit pentru o formă de dozare a unei substanțe (de exemplu, inhalarea pulberii). Pentru unele substanțe, etichetarea concentrației produselor de inhalare identice poate diferi de la o țară la alta. În unele țări, doza măsurată este utilizată în timp ce în alte țări doza livrată este utilizată în

etichetare. Doza administrată va fi de obicei mai mică decât doza măsurată. DDD-urile pentru aerosoli de inhalare și pulberea de inhalare a aceleiași substanțe au în majoritatea cazurilor aceeași valoare DDD. DDD-urile pentru soluțiile de inhalare sunt, totuși, diferite de acestea și mult mai mari, parțial pentru că o cantitate mai mică de ingredient activ va ajunge la organul țintă și parțial pentru că această formă de dozare este adesea utilizată în astmul bronșic mai sever.(5)

OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și completarea OMS 861/2014, consemnează în nota înscrisă la anexa 1, tabelul 4, punct 2 *"pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă)".(9)* Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Trimbow, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concen- trație/ UT	Indicație(conform RCP)	HG 720/2008
Trimbow 87/8/9mcg	Beclometasonum+ Formoterolum+ Glicopirioniu Bromidum	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italia	R03AL12	87/5/9	Tratament de întreținere pentru astm bronșic, la adulții a căror afecțiune nu este controlată în mod adecvat cu o terapie de întreținere cu asocierea între un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid în doză medie, cu administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări ale astmului bronșic în anul anterior.	Propunere de includere în Lista B
Foster 100/6mcg/ doză	Beclometasonum+ Formoterol	Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italia	R03AK08	100/6 μg	tratamentului de fond al astmului bronșic la adulți în cazul cărora: • astmul bronșic nu este controlat prin inhalarea de corticosteroizi și bronhodilatatoare administrate "la nevoie" cu acțiune de scurtă durată sau • astmul bronșic răspunde bine la tratamentul asociat cu corticosteroizi și bronhodilatatoare cu acțiune prelungită	Lista B, Poziția 206
SEEBRI Breezhaler 44mcg	Glicopironium	Novartis Europharm Limited, Irlanda	R03BB06	44 μg	Tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)	Lista B, poziția 204

În RCP-urile DCI-uri aferente componentelor combinației evaluate sunt consemnate următoarele:

1. Beclometasonum + Formoterol cu DC Foster 100/6 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată

Indicație:" tratamentul de fond al astmului bronșic la adulți în cazul cărora:

- astmul bronșic nu este controlat prin inhalarea de corticosteroizi și bronhodilatatoare administrate "la nevoie" cu acțiune de scurtă durată sau*



• *astmul bronșic răspunde bine la tratamentul asociat cu corticosteroizi și bronhodilatatoare cu acțiune prelungită*”

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare doză măsurată conține:

Dipropionat de beclometazonă 100 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme. Acesta este echivalentul unei doze (din inhalator) de dipropionat de beclometazonă de 84,6 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 5,0 micrograme.

Foster este prevăzut cu un contor pe partea din spate a inhalatorului, care arată câte doze au mai rămas. Pentru flaconul presurizat cu 180 doze, de fiecare dată când pacientul apasă pe flaconul presurizat se eliberează doză de soluție, iar contorul se rotește puțin; numărul de doze rămase este afișat în intervale de 20.

Forma farmaceutică: Soluție de inhalat presurizată incoloră spre gălbui.

Doze/ Calea de administrare: pe cale inhalatorie.

Dozele recomandate pentru adulți cu vârsta de 18 ani și peste: două pufuri de două ori pe zi.

Cutie cu 1 flac. presurizat din Al x 180 doze, prevăzut cu valva dozatoare, introdus într-un dispozitiv de administrare din PP cu capac protector ce asigură 180 doze sol. de inhalat presurizată.

2. Glicopironium cu DC SEEBRI BREEZHALER 44 micrograme capsule cu pulbere de inhalat

Indicație:” tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)”.

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare capsulă conține bromură de glicopiriniu 63 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 50 micrograme.

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

Forma farmaceutică - capsulă cu pulbere de inhalat

Doze/ Calea de administrare

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

În RCP-ul DCI combinației Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu Bromidum cu DC Trimbaw 87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme soluție de inhalat presurizată sunt consemnate următoarele:

Indicația: ”Tratament de întreținere pentru astm bronșic, la adulții a căror afecțiune nu este controlată în mod adecvat cu o terapie de întreținere cu asocierea între un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid în doză medie, cu administrare inhalatorie, care au prezentat una sau mai multe exacerbări ale astmului bronșic în anul anterior.”

Compoziția calitativă și cantitativă



Fiecare doză eliberată (doza eliberată prin aplicatorul bucal) conține dipropionat de beclometazonă 87 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme și glicopiriniu 9 micrograme (sub formă de bromură de glicopiriniu 11 micrograme).

Fiecare doză măsurată (doza eliberată prin valvă) conține dipropionat de beclometazonă 100 micrograme, fumarat de formoterol dihidrat 6 micrograme și glicopiriniu 10 micrograme (sub formă de bromură de glicopiriniu 12,5 micrograme).

Forma farmaceutică

Soluție de inhalat presurizată (inhalant presurizat).

Doze/ Calea de administrare

Doza recomandată este de două inhalări, de două ori pe zi.

Doza maximă este de două inhalări, de două ori pe zi.

Analiza costurilor terapiei (DDD anuale) pentru combinația Trimbow 87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme 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)	DDD	Costul terapiei/ an (lei)
Foster 100/6mcg/doză	Beclometasonum + Formoterol	sol. de inhalat presurizată	100/6mcg/doză	1 flacon presurizat 180 doze	214,28	1,19	4,00	1.737,40
SEEBRI Breezhaler 44mcg	Glicopironium	Capsulă cu pulbere de inhalat	44 micrograme	30x1 capsulă cu pulbere	145,57	4,85	1,00	1.770,25
Trimbow 87/8/9mcg	Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu Bromidum	sol. de inhalat presurizată	87/8/9 micrograme	1 flacon presurizat 120 doze	288,41	2,4	4,00	3.504,00
Suma costului anual al monocomponentelor								3.507,65

Comparând costul anual al terapiei cu DCI combinația Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu Bromidum - DC Trimbow 87/8/9 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată versus costul terapiei față de costurile asociate cu componentele combinației se constată că prețul terapiei cu Trimbow Chiesi Pharmaceuticals GmbH - Austria este mai mic.

3. CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor relevă un impact bugetar neutru al terapiei cu DCI combinația Beclometasonum + Formoterolum + Glicopiriniu Bromidum neutru față de suma costurilor individuale asociate componentelor combinației.

Conform OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și 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 quantumul 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 quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din quantumul 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 quantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din quantumul 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 quantumul 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 mică decât 50% din quantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”(9).

DC	Cost tratament lunar	Copla pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Copla pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Copla 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
Trimbow 87/5/9 micrograme	292 lei	233,60 lei	146 lei	29,20 lei	2 300 lei	460 lei	230 lei

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea combinației 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 B, DCI-uri corespunzătoare



medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021 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, Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 552 din 26 iunie 2020;
2. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Trimbaw 87 micrograme/5 micrograme/9 micrograme soluție de inhalat presurizată, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210407151230/anx_151230_ro.pdf Accesat septembrie 2021;
3. ANMDMR, Autorizație de punere pe piață nr. 4092/2011/01-02 Rezumatul caracteristicilor produsului Foster 100/6 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată, https://www.anm.ro/ / RCP/rcp_4092_20.12.11.pdf, Accesat septembrie 2021;
4. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Seebri Breezhaler 44 micrograme capsule cu pulbere de inhalat, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150108/anx_150108_ro.pdf, Accesat septembrie 2021
5. Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/, Accesat septembrie 2021;
8. Ordinul nr. 1.177 din 20 septembrie 2004 pentru aprobarea Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței Publicat în: Monitorul Oficial nr. 1.042 din 11 noiembrie 2004, <http://legislatialazi.ro/EurolexPhp/document?&d=61783&i=1#1083857>, Cap.II.6, art.17, accesat septembrie 2021;
9. OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și completarea OMS 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, neinclusiunea 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: Monitorul Oficial Nr. 687 din 31 iulie 2020.

Raport finalizat la data de: 08.11.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu