



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TREPROSTINIL

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu Clasa Funcțională (CF) III sau IV conform OMS și hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau HTAPCT persistentă sau recurentă post-tratament chirurgical în vederea îmbunătățirii capacității de efort*

Data depunerii dosarului	05.03.2021
Numărul dosarului	4985

PUNCTAJ: 70





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: TREPROSTINIL
- 1.2. 1. DC: Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă
- 1.2.2. DC: Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
- 1.2.3. DC: Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: B01AC21
- 1.4. Data eliberării APP: 3 apr 2020
- 1.5. Deținătorul de APP: SciPharm Sàrl - Luxemburg reprezentat prin AOP Orphan Pharmaceuticals AG
- 1.6. Tip DCI: orfană
- 1.6. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	2,5 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie subcutanată sau continuă
Mărimea ambalajului	1 flac. de 10 ml din sticlă transparentă cu dop din cauciuc și prevăzut cu un capac albastru x 25 mg treprostini (3 ani)

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	5 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie subcutanată sau continuă
Mărimea ambalajului	1 flac. de 10 ml din sticlă transparentă cu dop din cauciuc și prevăzut cu un capac verde x 50 mg treprostini (3 ani)

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	Perfuzie subcutanată sau continuă
Mărimea ambalajului	1 flac. de 10 ml din sticlă transparentă cu dop din cauciuc și prevăzut cu un capac roșu x 100 mg treprostini (3 ani)

- 1.7. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165/2020, modificat și completat :

Trepulmix 2,5 mg/ml soluție perfuzabilă	Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	13.188,86
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	13.188,86





Trepulmix 5 mg/ml soluție perfuzabilă	Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	24.457,39
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	24.457,39

Trepulmix 10 mg/ml soluție perfuzabilă	Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	48.377,34
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	48.377,34

1.8. Indicația terapeutică și doza de administrare conform Trepulmix (1)

Indicație terapeutică	Doza	Durata medie a tratamentului
Trepulmix este indicat în tratamentul pacienților adulți cu Clasa Funcțională (CF) III sau IV conform OMS și hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau HTAPCT persistentă sau recurentă post-tratament chirurgical în vederea îmbunătățirii capacității de efort	Viteza inițială recomandată pentru administrarea perfuziei este de 1,25 ng/kg/min. Dacă această doză inițială nu este tolerată, viteza de administrare a perfuziei se reduce la 0,625 ng/kg/min. Tratamentul cu Trepulmix trebuie inițiat și monitorizat numai de medici cu experiență în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă într-un context medical în care sunt disponibile servicii medicale de tip terapie intensivă.	Nu este menționat în RCP

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Treprostinilul nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația HTAPCT.

Vârstnici

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru treprostinil la vârstnici. Se recomandă precauție în tratamentul vârstnicilor, având în vedere incidența mai mare a insuficienței hepatice și / sau renale.

Insuficiență renală

Deoarece nu s-au efectuat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală, nu există recomandări pentru acești pacienți. Deoarece treprostinilul și metaboliții lui sunt excretați în principal pe cale urinară, se recomandă precauție în tratamentul pacienților cu insuficiență renală în vederea prevenirii consecințelor nocive corelate cu o posibilă creștere a expunerii sistemice.

Insuficiență hepatică

Doza inițială de Trepulmix se reduce la 0,625 ng/kg/min, iar creșterile progresive se realizează cu precauție. Fiecare etapă de creștere progresivă poate fi redusă la 0,625 ng/kg/min pentru fiecare creștere a dozei, iar medicul care monitorizează pacientul va lua decizia finală privind creșterea dozei. Atenție, insuficiența hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este menționată drept contraindicație pentru utilizarea de treprostinil.

Pacienți obezi

La pacienții obezi (greutate $\geq 30\%$ peste valoarea ideală) doza inițială și creșterile progresive ale dozelor se calculează pe baza greutății ideale. Pentru informații suplimentare.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Hipertensiunea pulmonară se definește prin creșterea presiunii arteriale medii pulmonare (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus, evaluată prin cateterism cardiac drept (CCD). Datele disponibile au subliniat faptul că PAPm normal în repaus este de 14 ± 3 mmHg, cu o limită superioară a normalului de 20 mmHg.

Clasificarea clinică a HTP își propune să împartă afecțiunile clinice care asociază HTP în cinci grupuri, conform asemănarilor din punct de vedere al prezentării clinice, aspectului patologic, caracteristicilor hemodinamice și al strategiei terapeutice (2):

- Hipertensiunea arterială pulmonară
 - o Boala venoocluzivă pulmonară și/sau hemangiomatoza capilară pulmonară
 - o Hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născuților
- Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor cordului stâng
- Hipertensiunea pulmonară secundară bolilor parenchimului pulmonar și/sau hipoxiei
- Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică și alte obstrucții arteriale pulmonare
- HTP cu mecanisme neclare și/sau multifactoriale

Hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică este o formă de hipertensiune pulmonară care este considerată o complicație pe termen lung a emboliei pulmonare, deși procesele de bază sunt slab înțelese și probabil să fie multifactoriale. Simptomele sunt nespecifice și sunt în principal legate de disfuncția ventriculară dreaptă progresivă.

HTAP a fost descrisă în cadrul a câtorva registre. (3,4,5) Cea mai redusă estimare, legată de prevalența HTAP și HTP idiopatică (HTAPI), este aceea de 15 cazuri, respectiv 5,9 cazuri la 1 milion de adulți. Cea mai mică incidență anuală a HTAP este de 2,4 cazuri la 1 milion de adulți. În Europa, prevalența și incidența anuală este de 15-60 subiecți la 1 milion, respectiv 5-10 cazuri la 1 milion. În registre, aproape jumătate din formele de HTAP sunt idiopatice, ereditare sau iatrogene (indusă de medicamente).

În subgrupul ce include HTP de etiologie mixtă, cauza cea mai frecventă este, de departe, boala de țesut conjunctiv, mai ales, scleroza sistemică.

HTAP poate apărea în diferite circumstanțe, în funcție de condițiile clinice. Cazurile idiopatice de HTAP aparțin bolilor sporadice, fără a regăsi antecedente familiale de HTAP sau de a identifica un trigger. În timp ce vârsta medie a pacienților cu HAP idiopatică în registrul US National Institutes of Health, realizat în 1981, era aceea de 36 ani, în registrele actuale tot mai multe cazuri sunt diagnosticate la o medie de vârstă mai avansată, și anume între 50-65 ani. Mai mult, predominanța feminină este relativ variabilă în cadrul registrelor și, se pare că nu este înregistrată și în cazul populației vârstnice, iar supraviețuirea a

crescut de-a lungul anilor.

S-au identificat factorii de risc pentru dezvoltarea HTAP; aceștia se definesc drept orice condiție sau factor cu rol predispozant sau favorizant, pentru dezvoltarea HTAP. Factorii de risc au fost clasificați în cerți, probabili și posibili, luând în considerare asocierea cu HTP și posibilul rol cauzal. O asociere certă este aceea în care, fie s-a constatat pe plan epidemiologic, așa cum este cazul inhibitorilor apetitului, fie, conform studiilor epidemiologice multicentrice, s-a demonstrat asocierea între condiția clinică sau medicamente și HTAP.

Astfel că, pacientul poate fi încadrat în grupul de risc scăzut, intermediar sau crescut de deteriorare clinică sau deces. Există mulți alți factori cu impact asupra manifestărilor bolii și asupra prognosticului, care nu pot fi influențați de terapia HTAP, incluzând vârsta, sexul, afecțiunea de bază și comorbiditățile.

Clasa funcțională OMS rămâne unul dintre cei mai puternici predictorii ai supraviețuirii, nu doar în momentul diagnosticului, ci și în perioada de urmărire. Evoluția clasei funcționale reprezintă unul dintre indicatorii de alarmă pentru progresia bolii, aspect ce presupune identificarea factorilor care au condus la deteriorarea stării clinice. (6)

Tabel 13. Evaluarea riscului în hipertensiunea arterială pulmonară			
Determinanți ai prognosticului^a (mortalitatea estimată la 1 an)	Risc scăzut <5%	Risc intermediar 5-10%	Risc înalt >10%
Semne clinice de insuficiență cardiacă dreaptă	Absente	Absente	Prezente
Simptomatologie progresivă	Nu	Lent	Rapid
Sincopă	Nu	Sincopă ocazională ^b	Sincopă repetată
Clasa funcțională OMS	I,II	III	IV
TM6M	>440 m	165-440 m	<165 m
Testul de efort cardiopulmonar	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ <36	Peak VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ 36-44,9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (>35% din cel prezis) panta VE/VCO ₂ ≥45
Nivelul plasmatic al NT proBNP	BNP <50 ng/l NT proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT pro-BNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT proBNP >1400 ng/l
Imagistica (ecocardiografie, RMC)	Aria AD <18 cm ² Fără lichid pericardic	Aria AD 18-26cm ² Fără lichid pericardic sau în cantitate minimă	Aria AD >26 cm ² Lichid pericardic
Hemodinamica	PAD <8 mmHg IC ≥2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	PAD 8-14 mmHg IC ≥2,0-2,4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	PAD >14 mmHg IC <2 l/min/m ² SvO ₂ <60%

TM6M = testul de mers de 6 minute; BNP = peptidul natriuretic cerebral; IC = indexul cardiac; RMC = rezonanță magnetică cardiacă; NT pro-BNP = fragmentul N-terminal al pro-peptidului natriuretic cerebral; AD = atriu drept; PAD = presiunea la nivelul atriului drept; SvO₂ = saturația în oxigen a sângelui amestecat; VE/VCO₂ = echivalenții de ventilație ai dioxidului de carbon; VO₂ = consumul de oxigen; OMS = Organizația Mondială a Sănătății

^a Majoritatea variabilelor propuse și valorile cut-off sunt bazate pe opiniile experților. Pot oferi informație prognostică și poate ajuta la decizia terapeutică, însă aplicarea acestora în mod individual trebuie să fie însoțită de precauție. Un alt aspect important este acela că variabilele au fost validate predominant pentru HTPAI și nivelele cut-off de mai sus pot să nu se aplice pentru alte forme de HTPA. Folosirea terapiei aprobate și influența acestora asupra variabilelor trebuie luată în considerare în evaluarea riscului.

^b Sincopă ocazională în timpul exercițiilor energice sau grele, sau sincopă ortostatică ocazională la pacientul stabil.

^c Episoade repetate de sincopă, chiar și în prezența unui nivel de dificultate scăzut al exercițiului fizic.

Deși sunt relativ greu de realizat estimări sigure ale riscului individual, pacienții încadrați în grupul de risc scăzut prezintă un risc de mortalitate estimat la 1 an <5%. Practic, acești pacienți se încadrează în clasa funcțională I sau II OMS, cu un test de mers de 6 minute >440 m și fără semne clinice relevante pentru disfuncție de VD.

Procentul de mortalitate la 1 an pentru grupul de risc intermediar este 5-10%. Acești pacienți aparțin,



în mod tipic, clasei funcționale III OMS, cu capacitate de efort moderat redusă și semne de disfuncție de VD, însă nu specifice insuficienței.

Pacienții încadrați în grupul de risc înalt prezintă riscul de mortalitate la 1 an >10%. Acești pacienți aparțin clasei funcționale III sau IV OMS, cu boală progresivă și cu semne de disfuncție severă de VD, sau cu insuficiență ventriculară dreaptă ori cu disfuncție multiplă de organ.

Clasa funcțională OMS rămâne unul dintre cei mai puternici predicatori ai supraviețuirii, nu doar în momentul diagnosticului, ci și în perioada de urmărire. Evoluția clasei funcționale reprezintă unul dintre indicatorii de alarmă pentru progresia bolii, aspect ce presupune identificarea factorilor care au condus la deteriorarea stării clinice. (7)

Ținta tratamentului la pacienții cu HTAP este aceea de a-i încadra în grupul de risc scăzut care este, de regulă, asociat unei bune capacități de efort, unei bune calități a vieții, având o funcție a VD bună și un risc de mortalitate scăzut. Concret, aceasta presupune menținerea și/sau aducerea pacientului în clasa funcțională II OMS ori de câte ori este posibil.

Ghidurile actuale adoptă o limită superioară de >440 m, așa cum s-a sugerat în cadrul celui de-al 5-lea Simpozion Mondial al Hipertensiunii Pulmonare (8), deoarece acest prag coincide cu cel al celei mai mari cohorte investigate până acum. Nu în ultimul rând, trebuie luați în considerare factorii individuali și adoptate valori mai mici la pacienții vârstnici sau la cei cu comorbidități, în timp ce pragul de >440m poate să nu este suficient pentru tineri, altfel sănătoși.

Merită subliniat faptul că țintele terapeutice nu sunt întotdeauna cele reale și pot să nu fie obținute niciodată la pacienții cu boală avansată, la pacienții cu comorbidități severe sau la cei foarte în vârstă.

Conform Ghidului Societății Europene de Boli Respiratorii, versiunea 2020, prevalența HTAPCT în populația generală este dificil de evaluat, deoarece boala este rară și poate fi subdiagnosticată.

Unele informații pot fi obținute din registrele naționale de HTP în care HTAPCT reprezintă aproximativ 20% dintre pacienți care sunt direcționați către principalele centre de tratament. Prevalența estimată a HTAPCT din registre variază de la 3,2 cazuri la un milion în registrul spaniol la 38 la milion în registrul national al Regatului Unit . O analiză epidemiologică a HTAPCT în diferite țări a estimat prevalența acestuia , rezultatele variind de la 19 la un milion în Japonia la 30-50 la un milion în SUA și Europa. Un studiu recent a estimat prevalența HTAPCT pe baza unui algoritm de constatare a cazurilor din baza de date exhaustivă a externării din Franța - pe baza a 3.138 de pacienți spitalizați pentru HTAPCT în 2015 în Franța și presupunând că pacienții au fost spitalizați cel puțin o dată pe an, prevalența HTAPCT a fost estimată la 47 de cazuri pe milion (interval de 43 până la 50 de cazuri per milion).

Incidența HTAPCT in Germania în 2016 a fost de 5,7 la un milion adulți. Jumătate dintre pacienți au primit terapie medicamentoasă neputând fi operați.(8) De asemenea, un procent important de pacienți



vor dezvolta HTP persistentă sau recurentă după intervenția chirurgicală și vor necesita tratament medicamentos.

În raportul Orphanet de boli rare prezentat în luna ianuarie 2021 se estimează ca prevalența în Europa a hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice este de 3 cazuri la 100.0009.

Date despre incidența și prevalența reală a hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice în România sunt necunoscute. Prevalența și incidența diferă substanțial de la țară la țară, fiind dependente mai degrabă de acuratețea diagnosticului decât de incidența reală, însă sunt în creștere continuă.

Extrapolând la populația României, prevalența din Raportul Orphanet versiunea 2021, estimăm că prevalența hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice ar fi de aproximativ 500 de pacienți.

Așa cum a fost descris mai sus această patologie are o natură cronică debilitantă și/sau care pune viața în pericol, deci având o morbiditate și o mortalitate crescută. Au fost observate rate de supraviețuire la 1, 2, 3 și 5 ani de 67%, 43%, 37% și respectiv 16%, la pacienții netratați (9)

Comitetul de experți EMA a considerat că opțiunile de tratament au evoluat recent odată cu disponibilitatea angioplastiei pulmonare cu balon și a vasodilatatoarelor pulmonare; ratele de supraviețuire la 1 și 3 ani ale pacienților diagnosticați din 2013 s-au îmbunătățit, dar rămân în continuare la niveluri de aproximativ 91,6% și 85,0%. Gravitatea afecțiunii a fost recunoscută ca urmare a afectării capacității fizice cauzate de disfuncția inimii drepte și a mortalității asociate, așa cum s-a descris mai sus. (10)

Liniile directe actuale privind hipertensiunea pulmonară cronică tromboembolică subliniază importanța tratamentelor chirurgicale potențiale pentru pacienții afectați.

Pentru cazurile inoperabile din punct de vedere tehnic, se recomandă terapia medicală țintită pentru hipertensiunea pulmonară iar angioplastia pulmonară cu balon trebuie luată în considerare la un centru cu experiență cu această intervenție provocatoare, dar potențial eficientă și complementară.

Riociguat, stimulator oral de guanilat ciclază, și Treprostinil, analog de prostaciclina subcutanată, sunt aprobate pentru pacienții cu HTAPCT inoperabil sau persistent sau recurent după tratamentul chirurgical, pentru a îmbunătăți capacitatea de efort.

Riociguat, este autorizat în UE pentru tratamentul hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice și este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu clasa funcțională II-III OMS inoperabili și având hipertensiune persistentă sau recurentă după tratamentul chirurgical, pentru a îmbunătăți capacitatea de efort și este inclus în programul național de hipertensiune pulmonară.

Treprostinil, un analog de prostaciclina, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu clasa funcțională III sau IV conform OMS și hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau HTAPCT persistentă sau recurentă post-tratament chirurgical în vederea îmbunătățirii capacității de efort.



Prostaciclina este sintetizată predominant la nivelul celulelor endoteliale și induce răspunsuri vasodilatatoare potente la nivelul tuturor paturilor vasculare. Acest compus este cel mai potent inhibitor endogen al agregării plachetare și pare, de asemenea, să aibă proprietăți citoprotectoare și antiproliferative. La pacienții cu HTAP a fost evidențiată o dereglare a metabolismului prostaciclinoi exprimată printr-o reducere a expresiei prostaciclinoi sintetice la nivelul patului pulmonar arterial și a metaboliților urinari ai prostaciclinoi. Utilizarea clinică a prostaciclinoi la pacienții cu HTAP a fost extinsă prin sinteza de analogi stabili care posedă proprietăți farmacocinetice diferite, dar împart efecte farmacodinamice similare.

3. LOCUL ȘI ROLUL TREPROSTINILULUI ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU HIPERTENSIUNE PULMONARĂ CRONICĂ TROMBOEMBOLICĂ

Treprostinilul este un analog de prostaciclinoi, cu suficientă stabilitate chimică astfel încât poate fi utilizat la temperatura ambientală. Aceste caracteristici permit administrarea substanței intravenos sau subcutanat. Administrarea subcutană a treprostinilului poate fi realizată prin intermediul unei pompe de microinfuzie și un mic cateter subcutan. Treprostinilul exercită un efect vasodilatator direct asupra circulației arteriale pulmonare și sistemice și efect inhibitor asupra agregării plachetare.

Eficacitatea și siguranța clinică au fost stabilite într-un studiu clinic controlat randomizat, multicentric, au fost tratați 105 pacienți adulți de sex masculin (53,3 %) și feminin (46,7 %) cu HTAPCT inoperabilă sau cu HTAPCT persistentă sau recurentă după endarterectomie pulmonară (vârsta între 18-88 ani, media 64 de ani). Pacienții trebuiau fie diagnosticați cu HTAPCT clasificată drept severă, definită drept distanță parcursă la testul de mers cu durată de 6 minute (6MWT) între 150 metri și 400 metri și clasă funcțională III sau IV conform clasificării OMS/NYHA (Organizația Mondială a Sănătății/ New York Heart Association). Pacienții au fost împărțiți în două grupuri de tratament cu treprostinil (53 au utilizat o doză mare și 52 o doză mică, administrată în perfuzie subcutanată pentru o perioadă totală de 24 de săptămâni) după cum urmează. În grupul de tratament cu doză mare, pacienții au utilizat o doză administrată subcutanat prin pompă de perfuzie care a fost mărită de la aproximativ 1 ng/kg/min la o doză țintă de aproximativ 30 ng/kg/min în primele 12 săptămâni, urmate de 12 săptămâni de administrare în doză stabilă; în grupul de tratament cu doză mică, doza țintă a fost de aproximativ 3 ng/kg/min, conform aceluiași algoritm.

Analiza principală de eficacitate s-a bazat pe diferența individuală între datele corelate cu 6MWT la momentul inițial și după 24 de săptămâni. Treprostinilul a determinat creșterea distanței parcurse la testul de mers în șase minute (6MWT, testul de mers în șase minute: inițial față de rezultatele la 24 de săptămâni de tratament) cu o valoare medie de 45,43 metri în grupul care a utilizat doza mare, comparativ cu 3,83 metri grupul care a utilizat doza mică (valoare $p < 0,05$, analiză ANCOVA). După 24 de săptămâni de



tratament, parametrii exploratori secundari de evaluare a eficacității (grupul care a utilizat doza mică comparativ cu grupul care a utilizat doza mare) au arătat îmbunătățiri semnificative ale clasei functionale New York Heart Association (NYHA), parametrilor de hemodinamică (rezistență vasculară pulmonară medie, presiune arterială pulmonară medie, debit cardiac mediu și index cardiac mediu) și nivelului median al pro-BNP (valorile peptidului natriuretic cerebral), în favoarea grupului care a utilizat doza mare. Nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește numărul de pacienți care au demonstrat „agravare clinică”, definită drept o scădere de 20 % a rezultatelor asociate 6MWD, comparativ cu momentul inițial, agravare a clasei funcționale NYHA și/sau spitalizare din cauza HTAPCT, cu necesitatea utilizării altui tratament pentru hipertensiune arterială pulmonară. Tratamentul cu doza mare de treprostinil nu a arătat modificări semnificative în Scorul Borg pentru dispnee (măsurat în timpul 6MWT) sau în scorul cumulat pentru calitatea vieții evaluat conform Chestionarului Minnesota pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă. (11, 12)

4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

TREPULMIX este un medicament orfan, aprobat de către Agenția Europeană Medicamentului (EMA) prin procedura centralizată pe baza deciziei EMA/CHMP/665088/2020, la data de 30 ianuarie 2020.

La data de 3 aprilie 2020 prin decizia EMA/OD/0000025710 emisă de către Comitetul de Produse Medicinale Orfane (COMP) a fost acordat statutul de medicament orfan produsului TREPULMIX.

Motivele pentru care a fost desemnat inițial, în 2013, ca medicament orfan de către Comitetul de Produse Medicinale Orfane au fost:

- Pentru desemnarea ca medicament orfan, COMP consideră că indicația ar trebui redenumită - „*tratament al hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice*” (denumit în continuare „condiție”). Comitetul a considerat că afecțiunea este o entitate medicală distinctă bazată pe „Liniile directoare pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare” publicate în 2009 de către Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare al Societățile Europene de Cardiologie (ESC) și European Respiratory Society (ERS), și aprobate de Societatea Internațională de transplant cardiac și pulmonar (ISHLT);
- intenția de a trata starea propusă cu produsul așa cum s-a aplicat pentru desemnare a fost considerat justificat pe baza datelor clinice publicate la pacienții cu afecțiunea propusă care au arătat îmbunătățirea ratei de supraviețuire și a activității fizice pentru pacienții tratați;
- pe baza datelor din literatură de specialitate, se estima că afecțiunea afectea între 0,1 și 0,52 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii;



- afecțiunea este debilitantă cronic și pune viața în pericol din cauza afectării capacității fizice cu simptome care includ dispnee și oboseală și o rată de supraviețuire la 5 ani de până la 16% pentru pacienți netratați cu CTEPH;

- deși există metode satisfăcătoare de tratare a afecțiunilor în Uniunea Europeană, au fost furnizate justificări suficiente conform cărora treprostininul sodic ar putea aduce un beneficiu semnificativ persoanelor ce prezintă această afecțiune. Aceasta se bazează pe datele clinice la pacienții inoperabili cu afecțiunea propusă și care au fost tratați cu produsul propus și pe analiza supraviețuirii și activității fizice.

(15)

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Treprostinin** și **DC: Trepulmix** întrunește punctajul de **admitere condiționată** 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 C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever.

7. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru cu **DCI Trepustinil** și **DC: Trepulmix** pentru indicația: "tratamentul pacienților adulți cu Clasa Funcțională (CF) III sau IV conform OMS și hipertensiune arterială pulmonară cronică tromboembolică (HTAPCT) inoperabilă sau HTAPCT persistentă sau recurentă post-tratament chirurgical în vederea îmbunătățirii capacității de efort".

Referințe:

1. Agency EM. Trepulmix - Summary Of Product Characteristics. [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200403147489/anx_147489_ro.pdf. accessed jul 2021;
2. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl 1):S5–S12;
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030. 12;
4. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109;
5. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Swissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):D51–D59;
6. Benza RL, et al . Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
7. Benza RL, et al . Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122:164–172.
8. Kramm T et al; *Clinical Research in Cardiology* (2018) 107:548–553;
9. Skoro-Sajer și colab. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483-9;
10. Taniguchi și colab., *J Heart Lung Transplant*. 2019 aug; 38 (8): 833-842;
11. R. Sadushi-Kolici and I. M. Lang. Trepustinil for the treatment of CTEPH, 2019, *Exp. Rev of Res. Med.*, VOL. 13, NO. 9, 807-813 <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1652094>;
12. R.Sadushi-Kolici P. Jansa and all. Subcutaneous trepustinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 7, Issue 3, March 2019, Pages 239-248;
13. Agency EM. Decizia Comisiei C(2016)6747 privind desemnarea produsului " Trepulmix " ca produs medicamentos orfan în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului - 14.10.2016 [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130208125392/dec_125392_ro.pdf accessed jul 2021;
14. Ghidul pentru diagnosticul și tratamentul hipertensiunii pulmonare. Grupul de lucru pentru diagnosticul și Tratamentul Hipertensiunii pulmonare al Societății Europene de Cardiologie (ESC) și al Societății Europene pentru Probleme Respiratorii (SEPR), <https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2016/03/ghid.pdf>;
15. Agency EM., Comitee for Orphan Medicinal Products, Orphan Maintenance Assessment Report, Trepulmix (trepustinil sodium) Treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension EU/3/13/1103.

Raport finalizat la data de: 13.09.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu