



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SILIBINUM

INDICAȚIA: FORME SEVERE DE PSORIAZIS și

ARTRITĂ PSORIAZICĂ

Data depunerii dosarului 26.01.2015

Număr dosar 146

PUNCTAJ: 10



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SILIBINUM

1.2. DC: SILIMARINĂ BIOFARM

1.3 Cod ATC: A05BS03

1.4. Data eliberării APP: 30.09.2009

1.5. Detinatorul de APP: S.C. BIOFARM S.A. - ROMÂNIA

1.6. Tip DCI: medicament generic fără DCI în listă

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

Forma farmaceutică	Comprimate
Concentrația	35 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 4 blistere din Al/PVC x 20 comprimate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4 blistere x 20 comprimate – 12.84 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	un comprimat – 0.16 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza minimă	Doza maximă	Doza medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Hepatoprotector utilizat: 1. ca adjuvant în diferite afecțiuni hepatice cronice incluzând hepatita etanolică; 2. preventiv în cazul expunerii la substanțe (inclusiv medicamente) cu risc toxic hepatic.	1-2 comprimate pe zi	2 comprimate de 3 ori pe zi	1-2 comprimate de 2 ori pe zi	Tratament cronic timp de cel puțin 3 luni





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Menționez că documentația nu a fost depusă în format electronic.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Pe site-ul autorității competente de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța nu există un raport publicat pentru medicamentul cu DCI Silibinum și concentrația 35 mg.

Comisia de Transparență a reevaluat, beneficiul terapeutic prezentat de medicamentul Legalon 70 mg comprimate filmate (CT032080/13 aprilie 2005 – depus și de solicitant) în vederea rambursării pentru indicația: *”tulburări digestive funcționale observate în timpul bolilor hepatice”*.

Luând în considerare raportul nefavorabil beneficiu/risc și faptul că acest medicament nu se regăsește în strategia terapeutică utilizată în managementul bolilor hepatice deci nu prezintă interes pentru sănătatea publică, Comisia a decis că beneficiul terapeutic al medicamentului Legalon 70 mg este insuficient în această indicație.

2.2. NICE/SMC

Nu există raport de evaluare publicat din partea Institutului Național de Sănătate și Excelență în Îngrijire din Marea Britanie și nici a Consorțiului Scoțian pentru medicamentul cu DCI Silibinum utilizat ca hepatoprotector.

2.3. IQWIG/GB-A

Medicamentul cu DCI Silibinum nu a fost analizat de autoritățile competente germane IQWIG/GBA deoarece în momentul intrării în vigoare a legislației care reglementează evaluarea tehnologiilor medicale, în anul 2011, acesta era deja prezent pe piața din Germania.

Nu a fost publicat nici un raport IQWIG/GBA pentru acest medicament.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat în formularul de cerere că medicamentul este rambursat în 6 țări din Uniunea Europeană: Austria, Bulgaria, Republica Cehă, Ungaria, Luxemburg, Slovacia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Asociația Europeană pentru Studiul Patologiilor Hepatice (EASL) menționează în ghidul clinic privind *Managementul Hepatitelor însoțite de Colestază* (publicat în anul 2009) pentru tratamentul **cirozei biliare primitive** următoarele medicamente:



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

-
- acidum ursodeoxicholic (AUDC) care administrat în doze de 13-15 mg/kg/zi este considerat **medicație de primă intenție**;
 - corticosteroizi și alți agenți imunosupresivi: prednisolonum în asociere cu AUDC (timp de 9 luni se vor administra AUDC 10mg/kg/zi și prednisolonum 10mg/zi); budesonidum în asociere cu AUDC (dacă pacientul nu a dezvoltat ciroză); azathioprinum, ciclosporinum, methotrexatum, chlorambucilum și mycophenolatum mofetil s-au dovedit a fi mai puțin eficiente, ineficiente și chiar potențial dăunătoare după o administrare de lungă durată;
 - agenți care împiedică fibroza celulei hepatice: colchicina (eficacitate inferioară AUDC și nu este recomandată a fi utilizată în asociere cu AUDC) și D- Penicilamina (produce reacții adverse severe);
 - alte medicamente: malotilat (Diizopropyl 1,3-dithiol-2-ylidenemalonat, medicament inovator), talidomida, **silimarina** și atorvastatinum **nu și-au dovedit eficacitatea în ciroza biliară primitivă**.

În ghidului pentru *Managementul Bolilor Hepatice la pacienții alcoolici* (publicat de EASL în anul 2012) este menționată **silimarina** (alături de propiltiouracil, colchicina și steroizi anabolici androgenici) ca medicament care **nu are o eficacitate clinică dovedită**.

Asociația Americană pentru Studiul Patologiilor Hepatice (AASLD) **recomandă**, în ghidul *Managementul Insuficienței Hepatice Acute. Actualizare 2011*, utilizarea medicamentelor cu DCI **Silibinum** (silimarina sau armurariu- *milk thistle*) și Penicillinum G ca **antidoturi** la pacienții diagnosticați cu insuficiență hepatică acută cauzată de **intoxicații cu ciuperci** (chiar în lipsa unor studii care să le demonstreze eficacitatea).

În cazul intoxicației cu *Amanita phalloides* (cea mai frecventă intoxicație conform ghidului) se recomandă administrarea de silibinum în doze de 30-40 mg/kg/zi (pe cale intravenoasă sau orală) durata medie a tratamentului fiind de 3 până la 4 zile.

AASLD **nu recomandă** utilizarea medicamentului cu DCI **Silibinum** singur sau în asociere cu acidum ursodeoxicholic, colchicinum, methotrexat pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu **ciroză biliară primitivă** (ghid publicat în anul 2009).

Terapiile farmacologice propuse în ghidul AASLD pentru **boala hepatică indusă de consumul de alcool** (ghid publicat în anul 2010) vizează următoarele medicamente:

- corticosteroizisteroizi (prednisolonum),
 - inhibitori ai producției de citokine (pentoxifilinum, infliximabum, etanerceptum în monoterapie sau în asociere cu prednison, prednisolon),
 - tratamente complementare și alternative:
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- antioxidanți: vitamina E, **silimarina**,
- inhibitoare ale fibrozei celulare: colchicina,
- antitiroidiene: propiltiouracil,
- promotori ai regenerării celulei hepatice: insulina, glucagon,
- steroizi anabolizanți: oxandrolon și testosteron,
- blocante ale canalelor de calciu: amlodipin,
- lecitine polinesaturate.

Silimarina este considerată a alternativă terapeutică datorită proprietăților sale **antioxidante** dar **nu este recomandat** să fie **utilizată în afara studiilor clinice** în tratamentul patologiilor hepatice acute sau cronice la pacienții alcoolici deoarece nu aduce un beneficiu terapeutic evident (clasa de recomandare III, nivel de evidență A).

Ghidul de practică medicală aprobat în România pentru Specialitatea Gastroenterologie aprobat prin OMS 1216/2010 prevede la anexa 12 intitulată *Ciroza hepatică. Complicațiile cirozei hepatice* că schemele terapeutice anti-fibrotice cuprind următoarele medicamente:

1. agenți destinați tratamentului etiologic al afecțiunii hepatice,
2. agenți care interferează cu mecanismele injuriei celulare (acidum ursodeoxycholicum),
3. agenți antiinflamatori (citokine antiinflamatoare IL-10),
4. agenți care blochează activarea celulei stelate (interferonul-gama, glitazone, imatinib mesilat, bosentan, rimonabant),
5. agenți care stimulează apoptoza miofibroblaștilor activați (gliotoxina)
6. antioxidanți (tocoferolul, **silimarina**),
7. agenți de limitare a depunerii matriceale extracelulare (colchicina).

Concluzia ghidului românesc privind utilizarea medicamentului cu DCI Silibinum este similară cu cele formulate în ghidurile europene și americane: silimarina a demonstrat un potențial anti-fibrinogenetic în modele experimentale, dar utilizată în practica clinică proprietățile antioxidante deși bine tolerate și inofensive nu s-au dovedit eficiente.

Solicitantul nu a propus nici un medicament comparator.

Considerăm că următoarele medicamente ar putea fi comparatori potriviți pentru silibinum, deoarece respectă prevederile OMS 861/2014 privind *aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale*: **acidum ursodeoxycholicum** (adjuvant în tratamentul hepatitei cronice) și tocoferolum (antioxidant administrat preventiv în cazul expunerii la substanțe cu risc toxic hepatic).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Silibinum 35 mg

Silimarina (Biofarm S.A. – România) – este condiționată în cutii x 4 blistere Al/PVC a câte 20 de comprimate care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 12,84 RON.

Conform RCP-ului, doza recomandată este de 2 comprimate (70 mg silibină) de 2-3 ori pe zi, timp de cel puțin 3 luni.

O zi de tratament cu doza maximă de silimarina costă 0,96 RON (0,16 RON/cpr x 2 cpr x 3/zi).

Tratamentul anual cu silimarina are un preț de 349,44 RON (=0,96x7x52).

Acidum Ursodeoxycholicum

Acest medicament cu DCI Acidum Ursodeoxycholicum se regăsește pe lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, SECȚIUNEA C1 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință", "G6 Ciroza biliară primară, colangita sclerozantă primitivă, hepatita cronică și ciroze de alte etiologii cu coleastăză".

Pentru calculul costurilor terapiei în tratamentul hepatitei cronice am ales medicamentul generic (cu DCI acidum ursodeoxycholicum) care are cel mai mic preț conform Catalogului Național al Prețurilor la Medicamentele de Uz Uman eliberate cu prescripție medicală, autorizate de punere pe piață (CANAMED ediția 1 ianuarie 2015).

URSOCHOL 150mg (ZAMBON SPA - ITALIA) – este condiționat într-o cutie cu 6 blistere Al/PVC a câte 10 comprimate care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 54.19 RON.

Conform RCP-ului în hepatopatii cronice care prezintă coleastăză doza poate fi crescută (de la 1 comprimat a 150 mg de 2 ori pe zi) până la 300 mg administrate de 2-3 ori pe zi.

Tratamentul zilnic cu doza maximă (300 mg de 3 ori pe zi) costă 5,4 RON (0,9 RON/cpr x 2x3/zi).

Costul anual al terapiei va fi 1965,6 RON (=5,4 x 7x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii se observă că prețul terapiei adjuvante cu medicamentul Silimarina 35 mg este cu aproximativ 80% mai mic comparativ cu cel al tratamentului în care se utilizează Ursochol 150 mg.

Conform analizei efectuate, impactul bugetar adus de silimarina 35 mg este negativ.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tocoferolum

Acest medicament cu DCI Tocoferolum se regăsește pe 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 C3 "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și leuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință".

Având în vedere că medicamentul înregistrat în Canamed are concentrația 400 mg, am folosit în calcule doza maximă admisă conform RCP-ului.

Vitamina E 400 mg (Pharco Impex 93 S.R.L. - România) este condiționată în cutii cu 2 blistere a câte 12 capsule moi care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA 9,35 RON.

Conform RCP-ului, doza uzuală recomandată este de 100-300 mg acetat de α -tocoferil pe zi, administrată oral. Tocoferolul se administrează ca tratament profilactic în afecțiunile care necesită un aport suplimentar de vitamina E, printre care se numără și afecțiuni ale tractului hepato-biliar (colestază cronică, ciroză hepatică, atrezie biliară, icter de cauză obstructivă).

În situații în care se înregistrează carența de vitamină E asociată cu fibroză chistică, doza zilnică recomandată este de 100-200 mg acetat de α -tocoferil. La nevoie doza poate fi crescută la 400 –500 mg pe zi.

Costul zilnic al tratamentului cu vitamina E în doza maximă (400 mg) este 0,39 RON.

Anual costul terapiei este 141,96 RON (0,39 RON/zi x 7 X 52).

Din compararea costurilor celor două terapii s-a constatat un cost anual redus cu 60% în cazul utilizării medicamentului cu DCI Tocoferolum comparativ cu produsul silimarina 35 mg, acesta din urmă produce cheltuieli bugetare cu 5% mai mari față de Vitamina E (silimarina 35 mg generează impact bugetar pozitiv).

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – nu există raport	0	0
1.2. NICE - nu există raport	0	
1.3 IQWIG/GB-A – nu există raport	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 6 țări	10	10
3. Costurile terapiei – nu a fost propus nici un medicament comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	10 PUNCTE	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, medicamentul cu DCI silibinum **nu întrunește** punctajul de admitere 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.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu
