



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: ACLIDINIUM BROMIDUM+FORMOTEROLUM FUMARAT

INDICAȚIA

TRATAMENT BRONHODILATATOR DE ÎNTREȚINERE PENTRU AMELIORAREA SIMPTOMELOR
LA ADULȚII CU BOALĂ PULMONARĂ OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Data depunerii dosarului	3.02.2016
Numărul dosarului	21665

PUNCTAJ: 85



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: acclidinium bromidum+formoterolum fumarat
1.2. DC: Brimica Genuair 340 micrograme/12 micrograme pulbere de inhalat
1.3 Cod ATC: R03AL05
1.4. Data eliberării APP: 19.11.2014
1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB - Suedia
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere pentru inhalare
Concentrații	340mcg/12mcg
Calea de administrare	inhalatorie
Mărimea ambalajului (pentru ambele concentrații)	Cutie x 1 inhalator x 60 doze

- 1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	241,99 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4,03 RON

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Brimica Genuair este utilizat ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).	Doza recomandată este o inhalare de Brimica Genuair 340 micrograme/12 micrograme, de două ori pe zi.	Tratament cronic



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

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat cu indicația „*tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică*”, (CT 14614/16.03.2016) [1].

Concluziile Comisiei de Transparență au fost:

- ◆ BPOC este o patologie care determină o degradare marcantă a calității vieții și poate influența prognosticul vital,
- ◆ medicamentul evaluat reprezintă un tratament simptomatic continuu în BPOC care nu afectează declinul funcției pulmonare pe termen lung,
- ◆ raportul beneficiu/risc al acestei combinații este modest iar creșterea eficacității combinației prin adăugarea de acildinium bromidum la formoterolum nu este cuantificată;
- ◆ informațiile obținute în urma derulării studiilor clinice au vizat funcția respiratorie dar impactul medicamentului Brimica Genuair asupra unor indicatori ai stării de sănătate ca: exacerbări, durata spitalizării și mortalitatea nu a putut fi stabilit pentru acest medicament comparativ cu alternativele terapeutice disponibile în prezent,
- ◆ nu a fost constatată o ameliorare semnificativă și clinic relevantă în ceea ce privește calitatea vieții decât într-unul din două studii realizate versus placebo (ameliorare de -4,35 a scorului global SGRQ > 4 puncte); ameliorarea nu a fost demonstrată față de un comparator activ, deci nu a fost demonstrat un beneficiu terapeutic adițional privind morbiditatea, mortalitatea sau calitatea vieții pentru Brimica Genuair comparativ cu alternativele terapeutice existente,
- ◆ medicamentul evaluat nu este susceptibil de a prezenta un beneficiu terapeutic în sănătatea publică,
- ◆ această specialitate nu a fost încadrată între opțiunile din cadrul strategiei terapeutice din BPOC; există medicamente care reprezintă alternative terapeutice.

Comisia a considerat că **beneficiul terapeutic** adus de Brimica Genuair este **insuficient** pentru a justifica rambursarea prin sistemul asigurărilor sociale de sănătate.

2.2. NICE/SMC

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie a publicat pe site-ul oficial la data de 28.04.2015, un raport care cuprinde un rezumat al datelor de eficacitate și siguranță provenite din studiile clinice în care s-a administrat combinația acildinium bromidum+formoterolum fumarat (se specifică DC: Duaklir Genuair) pacienților diagnosticați cu boală pulmonară obstructivă cronică



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

precum și recomandările ghidului de tratament pentru BPOC întocmit de experții din cadrul institutului britanic [2].

Consortiului Scoțian al Medicamentului a publicat în data de 13 aprilie 2015 pe site-ul oficial raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarate, cu nr. 1034/2015 (se precizează DC: Duaklir Genuair) [3].

Datele privind eficacitatea au fost obținute din două studii de fază III în care pacienții au primit de două ori pe zi timp de 24 săptămâni acildinium/formoterol 340/12 micrograme, acildinium/formoterol 340/6 micrograme, acildinium 322 micrograme, formoterol 12 micrograme sau placebo în următoarele proporții:

- ACLIFORM - 2:2:2:2:1,
- AUGMENT - 1:1:1:1:1.

S-a continuat ulterior administrarea de corticosteroizi inhalatorii, doze mici de corticosteroizi cu acțiune locală, terapia cu oxigen (mai puțin de 15 ore/zi) sau metilxantine. Salbutamol a fost utilizat ca medicație de salvare.

Obiectivele principale evaluate după 24 de săptămâni au fost modificări ale volumului expirator forțat (FEV_1) inițial măsurat:

- anterior administrării dozei de dimineață (comparativ cu formoterolul),
- la o oră după doza de dimineață (comparativ cu acildinium).

Aceste obiective au fost urmărite pentru populația aflată în intenție de tratament (ITT) formată din pacienți randomizați care au primit cel puțin o doză din medicația administrată în studiu, au înregistrat valori inițiale și cel puțin o evaluare FEV_1 , după cea inițială.

Secundar s-a urmărit indicele de dispnee de tranziție (TDI) care măsoară schimbările față de valoarea inițială prin notarea a 3 indicatori (afectare funcțională, mărimea sarcinii și magnitudinea efortului) și a ratelor de exacerbare raportate pentru întreaga populație.

Evoluția indicatorului media celor mai mici pătrate de la valorile inițiale ale scorului TDI la 24 de săptămâni a fost:

- 2,29 (eroarea standard=SE= 0,13) pentru acildinium/formoterolum 340/12,
- 1,85 (SE=0,13) pentru acildinium,
- 1,81 (SE=0,13) pentru formoterolum,
- 0,85 (SE=0,13) pentru placebo.

Tratamentul cu acildinium/formoterolum 340/12 a determinat ameliorări față de:

- acildinium cu 0,44 unități (CI 95%, 0,08-0,79, p=0,016),
- formoterolum cu 0,47 unități (CI 95%, 0,12-0,83, p=0,009),

Proporția pacienților care au prezentat ameliorare semnificativă clinic față de valorile inițiale ale scorului focal TDI (≥ 1 punct) a fost apropiată pentru acildinium/formoterolum 340/12 (62%), acildinium (56%) și formoterolum (57%).



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

În cazul acildinium/formoterolum 340/12 versus placebo nivelurile de exacerbare prezentau următoarele valori:

- 0,71 (CI 95%, 0,51-0,98, p=0,036) în cazuri moderate/severe,
- 0,76 (CI 95%, 0,56-1,03, p=0,079) în cazuri severe.

Perioada de evoluție de la exacerbări moderate/severe la cele severe a fost semnificativ mai mare în cazul acildinium/formoterolum 340/12 comparativ cu placebo; conform criteriilor EXACT (*Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool*) rata exacerbării în COPD a fost 0,78 pentru acildinium/formoterolum (CI 95%, 0,65-0,94, p=0,01).

Calitatea vieții a fost măsurată folosind chestionarul St George (SGRQ) în care, scăderile indică o ameliorare. Media celor mai mici pătrate față de valoarea inițială a scorului SGRQ la 24 de săptămâni a fost:

- pentru acildinium/formoterolum: - 6,80 (SE=0,51),
- pentru acildinium: - 6,01 (SE=0,51),
- pentru formoterolum: - 5,09 (SE=0,51),
- pentru placebo: - 4,09 (SE=0,63).

Singura diferență considerată semnificativă statistic a fost cea față de formoterol: -1,71 unități (CI 95%, -3,16-0,30, p=0,018). O comparație între acildinium/formoterolum 340/12 versus placebo nu a fost realizată datorită gradului crescut de heterogenitate al studiilor. Procentul pacienților care au prezentat ameliorări semnificative ale scorului SGRQ (≥ 4) au fost similare pentru acildinium/formoterolum 340/12 (57%), acildinium (54%), formoterolum (52%).

Înt studiul de extensie LAC-36, pacienții (n=184, 194, 192 și 146 pentru acildinium/formoterolum, acildinium, formoterolum și placebo) care au finalizat perioada de tratament din cadrul studiului AUGMENT au continuat să primească tratamentul administrat inițial pentru o perioadă adițională de 28 săptămâni. Diferența dintre administrarea combinației acildinium/formoterolum și acildinium respectiv formoterolum a fost semnificativă statistic în fiecare moment până în săptămâna 52. Ratele de exacerbare au fost mai mici în cazul combinației acildinium/formoterolum 340/12 comparativ cu placebo.

Acest raport prezintă avizul favorabil rambursării combinației acildinium bromidum+formoterolum fumarat prin sistemul asigurărilor sociale pentru indicația: „*tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boala pulmonară cronică*„.

2.3. IQWIG/G-BA

Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat cu indicația „*tratament de întreținere pentru ameliorarea simptomelor determinate de BPOC, la pacienții adulți*„[4].

Raportul datat 29.04.2015 cuprinde evaluarea beneficiului adițional al combinației acildinium bromidum+formoterolum fumarat raportat la beneficiul terapeutic adus de terapia cu formoterolum.



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

Formoterolum este unul dintre comparatorii propuși de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun din Germania, alături de salmeterolum și tiotropium.

Întrucât compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică a inclus studii clinice în care s-au comparat

- eficacitatea și siguranța combinației acildinium bromidum+formoterolum fumarate versus eficacitatea și siguranța tratamentului cu formoterolum la pacienții cu BPOC,
- eficacitatea și siguranța dublei terapii cu acildinium bromidum+formoterolum fumarat și un corticosteroid inhalator versus eficacitatea și siguranța asocierii dintre formoterolum și un corticosteroid inhalator, la pacienții cu BPOC,
- evaluarea combinației menționată mai sus s-a făcut prin raportare la formoterolum.

Experții germani au analizat două situații:

1. pacienți adulți diagnosticați cu BPOC de severitate moderată ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ din valoarea estimată)
 - a. pacienți adulți cu BPOC care prezintă < 2 exacerbări per an și $30\% \leq FEV1 < 50\%$ din valoarea estimată
 - b. pacienți adulți cu BPOC care prezintă < 2 exacerbări per an și $FEV1 < 30\%$ din valoarea estimată sau insuficiență respiratorie
2. pacienți adulți diagnosticați cu BPOC de severitate moderată ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ din valoarea estimată sau $FEV1 < 30\%$ sau insuficiență respiratorie) cu ≥ 2 exacerbări per an.

Concluziile raportului german au fost:

- A. pentru pacienții adulți diagnosticați cu BPOC de severitate moderată ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ din valoarea estimată) există un indiciu de beneficiu suplimentar minor al combinației acildinium bromidum+formoterolum fumarat, comparativ cu formoterolul.
- B. pentru pacienții adulți cu BPOC care prezintă < 2 exacerbări per an și $30\% \leq FEV1 < 50\%$ din valoarea estimate, există un indiciu de beneficiu suplimentar considerabil adus de combinația acildinium bromidum+formoterolum fumarat, comparativ cu formoterol.
- C. pentru pacienții adulți cu BPOC care prezintă < 2 exacerbări per an și $FEV1 < 30\%$ din valoarea estimată sau insuficiență respiratorie nu există dovezi că medicamentul cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat prezintă un beneficiu adițional raportat la formoterol.
- D. pentru pacienții adulți diagnosticați cu BPOC de severitate moderată ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ din valoarea estimate sau $FEV1 < 30\%$ sau insuficiență respiratorie) cu ≥ 2 exacerbări per an nu există dovezi că medicamentul cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat asociat unui corticosteroid inhalator prezintă un beneficiu adițional comparativ cu asocierea dintre formoterolum și un corticosteroid inhalator.

În acest raport se precizează că analiza Comitetului Federal Comun din Germania va fi hotărâtoare în aprecierea existenței unui beneficiu adițional adus de combinația acildinium bromidum+formoterolum fumarat față de medicamentele propuse drept comparatori, în indicația menționată mai sus.



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

Comitetul Federal Comun din Germania a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare al combinației acildinium bromidum+formoterolum fumarate cu indicația „*tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la adulții cu boală pulmonară obstructivă cronică*”, în 16 iulie 2015 [5].

Concluziile raportului privind cele 4 grupuri (prezentate mai sus) privind beneficiul terapeutic adițional față de comparatorul adecvat (agoniști β_2 adrenergici cu acțiune prelungită- formoterol, salmeterol sau medicamente anticolinergice cu acțiune prelungită – bromura de tiotropiu ori combinația celor clase) au fost identice cu cele prezentate în raportul IQWIG.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul acildinium bromidum+formoterolum fumarat este rambursat în 14 țări membre ale Uniunii Europene.

4. RECOMANDĂRI ALE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

În ghidul clinic al Societății Europene pentru Patologii Respiratorii privind managementul BPOC [6] se recomandă farmacoterapia inițială cu agoniști β_2 care prezintă acțiune scurtă („*short-acting β_2 agonists*”- SABA) sau cu agenți antimuscarinici cu acțiune scurtă („*short-acting antimuscarinic agents*”-SAMA) pentru pacienții diagnosticați cu patologie moderată. La pacienții care prezintă mai multe simptome, tratamentul recomandat utilizează LABA sau LAMA („*long-acting antimuscarinic agents*”). Se precizează că nu există criterii bine definite pentru selectarea opțiunilor:

- ❖ în 8 țări (Republica Cehă, Marea Britanie, Finlanda, Italia, Polonia, Rusia, Spania și Suedia) se utilizează asociat LABA +LAMA;
- ❖ în Franța se recomandă administrarea dublei terapii numai după eșecul monoterapiei;
- ❖ în Suedia asocierea este obligatorie pentru pacienții încadrați în grupul C conform criteriilor GOLD;
- ❖ inițial în Polonia, Portugalia, Rusia și Suedia terapia inițială urmărea schema de clasificare GOLD A-D [7];
- ❖ Franța și Germania selectau tratamentul în funcție de severitatea obstrucției fluxului de aer conform fazelor spirometrice GOLD; în Franța se ia în considerare severitatea dispneei în alegerea medicamentelor bronhodilatatoare de scurtă sau lungă durată și exacerbările care se tratează cu ICS (corticosteroizi inhalatorii) + LABA.

Unele recomandări clinice cuprind recomandări pe baza fenotipului pacientului:

- ♦ adițional la tratamentul bronhodilatator se pot utiliza un inhibitor de fosfodiesterază tip 4 (PDE), un agent mucolitic și/sau o macrolidă în Republica Cehă, iar pacienții cu emfizem pot primi și teofilină;
- ♦ pacienții diagnosticați cu astm și patologie pulmonară cronică obstructivă (ACOS) se recomandă ICS + LABA sau ICS + LABA + LAMA (Republica Cehă, Finlanda și Spania) precum și medicație care să modifice



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

răspunsul leukotrienelor, în Republica Cehă (terapia nu a fost susținută de rezultatele studiilor clinice la pacienți cu ACOS);

- ♦ tratamentul exacerbărilor este:
 - standard + inhibitor PDE4, ICS+LABA, medicamente mucoactive și antibiotice în Republica Cehă,
 - ICS+LABA în Franța,
 - ICS+LABA sau LAMA în Finlanda, Spania și Polonia,
 - bronhodilatator cu acțiune îndelungată + ICS în Germania,
 - LAMA, ICS+LABA, LABA+LAMA sau ICS+LABA+LAMA în Marea Britanie.





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

Tabel I *Tratament de elecție*

Nr.crt.	Țară	Pacient tip 1	Pacient tip 2	Pacient tip 3	Pacient tip 4
1	Republica Cehă	Bronșită tratament standard + una sau mai multe opțiuni: ▶ inhibitor PDE4, ▶ medicamente mucoactive, ▶ antibiotice	Emfizem tratament standard + una sau mai multe opțiuni: ✓ teofilină ✓ reducerea volumului bronhoscopic BVR ✓ reducere chirurgicală a volumului pulmonar LVRS ✓ bulectomie sau α_1 -antitripsină AT	Exacerbări frecvente: tratament standard + una sau mai multe opțiuni: ▪ Inhibitor PDE4 ▪ ICS+LABA ▪ Medicamente mucoactive ▪ antibiotice	ACOS: tratament standard + una sau mai multe opțiuni: • ICS+LABA • ICS+LABA+LAMA • Anti-leucotriene
2	Marea Britanie	Dispnee și greutate în respirație: SABA sau SAMA	Exacerbări sau dispnee și $FEV_1 \geq 50\%$: LABA sau LAMA	Exacerbări sau dispnee și $FEV_1 < 50\%$: LAMA sau ICS+LABA	Exacerbări persistente sau dispnee: • ICS+LABA • LABA+LAMA dacă ICS nu sunt tolerați • ICS+LABA+LAMA
3	Finlanda	Risc redus de exacerbare: SABA sau SAMA	Risc scăzut de exacerbare: LABA sau LAMA	Risc crescut de exacerbare: LAMA sau ICS+LABA	ACOS: • ICS+LABA • ICS+LABA+LAMA
4	Franța	GOLD 1: SABA sau SAMA sau ambele	GOLD 2: LABA sau LAMA sau ambele	GOLD 3: ICS+LABA la repetarea exacerbărilor sau LABA+LAMA	GOLD 4: ICS+LABA+LAMA
5	Germania	GOLD 1: evitarea factorilor de risc, vaccinare și SABA	GOLD 2: LABA și restabilire	GOLD 3: ICS în caz de exacerbări frecvente	GOLD 4: -se adaugă LTOT (terapie cu oxigen pe termen lung) -indicație posibilă de chirurgie
6	Italia	Pacienți simptomatici cu COPD confirmat, fază mMRC ≥ 1 , FEV_1 prebronhodilatator $\geq 80\%$: tratament bronhodilatator	COPD simptomatic cu diagnostic confirmat FEV_1 prebronhodilatator $< 80\%$: LABA	Dacă pacientul / medicul nu obțin rezultatele dorite se: -crește doza de bronhodilatator, -LABD bronhodilatatoare cu acțiune îndelungată, - ICS – exacerbări frecvente	-
7	Polonia	Scor test evaluare COPD-CAT < 10 , $FEV_1 \geq 50\%$, exacerbări minore: SABA sau SAMA	CAT ≥ 10 , $FEV_1 \geq 50\%$, exacerbări minore: LABA sau LAMA	CAT < 10 , $FEV_1 < 50\%$, exacerbări majore: LAMA sau ICS+LABA	CAT ≥ 10 , $FEV_1 < 50\%$, exacerbări majore: LABA și/sau ICS +LABA
8	Portugalia	GOLD A: SABA sau SAMA	GOLD B: LABA sau LAMA	GOLD C: LAMA sau ICS+LABA	GOLD D: LABA și/sau ICS +LABA
9	Rusia	GOLD A: SABA sau SAMA	GOLD B: LABA sau LAMA	GOLD C: LAMA sau ICS+LABA	GOLD D: LABA și/sau ICS +LABA ICS+LABA+LAMA
10	Spania	Fără exacerbare: LAMA sau LABA	ACOS: ICS+LABA	Exacerbare și bronșită cronică LABA sau ICS+LABA	Exacerbare cu emfizem: LABA sau ICS+LABA
11	Suedia	GOLD A: SABA sau SAMA	GOLD B: LABA	GOLD D: ICS+LABA sau ICS+LABA+LAMA	GOLD D: ICS+LABA+LAMA



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

Recomandările privind tratamentul cu LABA + LAMA sunt variate în cadrul ghidurilor naționale.

Asocierea LABA+LAMA reprezintă:

- alternativă terapeutică în Finlanda, Franța, Polonia, Portugalia și Spania;
- tratament de elecție în Germania și Rusia pentru anumite subgrupuri de pacienți,
- terapie pentru toți pacienții în Republica Cehă,
- alternativă terapeutică la LABA+ICS dacă ICS nu se poate golosi sau nu este tolerat,
- alternativă la pacienții cu dispnee după tratamentul cu LAMA, LABA sau LABA+ICS.

Nu au fost precizate recomandări specifice privind utilizarea combinațiilor cu doze fixe LABA+LAMA.

Tabel II Utilizarea LABA, LAMA și ICS

Nr.crt.	Țară	LABA+LAMA	ICS
1	Republica Cehă și Marea Britanie	Opțiuni pentru toți pacienții indiferent de severitate Când este indicată schema ICS+LABA dacă ICS nu este tolerat Dispnee persistentă după LAMA, LABA sau ICS+LABA	• ACOS sau exacerbare frecventă • Dispnee sau exacerbări după bronhodilatatoare cu acțiune scurtă, $FEV_1 < 50\%$ și $FEV_1 \geq 50\%$ cu dispnee sau exacerbări după LABA; se menționează și riscul crescut de pneumonie
2	Finlanda	Alternativă terapeutică	Exacerbări frecvente după bronhodilatatoare $FEV_1 < 50-70\%$ sau ACOS; risc crescut de pneumonie
3	Franța	GOLD 2 cu dispnee după un bronhodilatator cu acțiune prelungită GOLD 3 și 4	Numai ca o componentă a combinațiilor cu doză fixă; $FEV_1 < 50\%$ ($< 60\%$ pentru salmeterol/fluticason) și exacerbări repetate (≥ 2 per an) și simptomatologie după tratamentul cu bronhodilatatoare LABA și/sau LAMA
4	Germania	GOLD 2 sau mai mare (terapie triplă și tratamente adiționale în GOLD stadiile 3 și 4)	$FEV_1 < 50\%$ și cel puțin o exacerbare tratată cu steroizi sistemici și/sau antibiotice în ultimul an
5	Italia	Un al doilea bronhodilatator cu acțiune îndelungată și mecanism complementar	La pacienții simptomatici cu FEV_1 prebronhodilatator $< 60\%$ și cel puțin două exacerbări pe an; ICS poate fi adăugat pentru LABA
6	Polonia	Alternativă terapeutică	Cel puțin două exacerbări tratate cu antibiotice sau steroizi administrați oral sau cel puțin o spitalizare datorată exacerbării COPD în ultimele 12 luni sau $FEV_1 < 50\%$
7	Portugalia	Alternativă terapeutică	GOLD C și D; nu există criterii specifice dar exacerbarea frecventă trebuie să determine augmentarea terapiei
8	Rusia	Terapie de primă intenție în GOLD D Tratament alternativ în GOLD B și C	Exacerbări frecvente, sută cu eozinofilie sau inflamație sistemică, risc crescut de pneumonie
9	Spania	Alternativă terapeutică	ACOS, exacerbarea fenotipului în urma bronhodilatatoarelor optime; risc crescut de pneumonie
10	Suedia	Alternativă terapeutică în GOLD B Terapie de primă intenție în GOLD C și D	Exacerbări repetate sau $FEV_1 < 50-60\%$



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

Tratamente adiționale pentru patologia pulmonară stabilă cronică obstructivă (COPD) sunt: teofilina, roflumilast, macrolide, N-acetilcisteină, carbocisteină orală.

În concluzie au fost evidențiate următoarele probleme necesare pentru diagnosticarea și tratamentul COPD [8]:

- 1) se recomandă observarea simptomelor utile pentru prognosticul și tratamentul ales dar nu este clar dacă ar trebui privite ca fenotipuri permanente sau caracteristici care urmează să fie tratate;
- 2) este necesară o mai bună îndrumare privind tratamentul pacienților (intensificarea sau reducerea acestuia);
- 3) SABA și SAMA sunt considerate terapii suboptimale ca tratament standard pentru pacienții cu COPD simptomatic; medicamentele bronhodilatatoare cu acțiune prelungită sunt superioare;
- 4) informațiile referitoare la eficacitatea pe termen lung și siguranța asocierilor LABA+LAMA comparativ cu monoterapia sunt insuficiente privind simptomele și exacerbările;
- 5) alegerea tratamentelor trebuie influențată de riscurile potențiale și beneficii.

În ghidul Societății Americane pentru Patologiile Toracice [9] terapiile farmacologice standard sunt reprezentate de:

- ❖ LABA, ICS, asocierea LABA+ICS și antagoniști antimuscarinici cu acțiune prelungită (LAMA) pentru exacerbări acute ale COPD; aceste terapii ameliorează, de asemenea, calitatea vieții și reduc rata de declin a funcției pulmonare [10-12],
- ❖ LABA+ICS și LAMA afectează pozitiv și mortalitatea pacienților diagnosticați cu COPD (datele din studii clinice sunt puține deoarece au inclus pacienți care prezentau risc redus e mortalitate) [13,14],
- ❖ Asocierea LABA+ICS este administrată ca alternativă la monoterapia cu un bronhodilatator inhalator cu acțiune prelungită sau în asociere cu LAMA,
- ❖ LABA+ICS este echivalentă cu LAMA pentru prevenirea exacerbărilor [15]; combinațiile LABA/LAMA ameliorează funcția pulmonară mai mult comparativ cu LAMA [16]

În ghid sunt propuse următoarele tratamente farmacologice noi:

- antiinflamatorii cu spectru larg preferabil administrate pe cale inhalatorie datorită reacțiilor adverse frecvente la administrarea orală;
 - ICS/LABA,
 - ICS,
 - inhibitor de PDE4-roflumilast (efecte adverse: diaree, greață și migrenă),
 - există unele ipoteze conform cărora administrarea LAMA *in vitro* poate determina apariția efectului antiinflamator, dar acestea nu au fost confirmate prin studii clinice, [17],



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

- inhibitorii de p38 MAPK (protein kinase mitogen activate) au fost utilizați dar studii ale artritei reumatoide au demonstrat apariția frecventă a efectelor adverse și reducerea eficacității în timp [18,19],
 - alte kinase vizate pentru COPD au fost: kinaza activată Janus, fosfoinositid-3-kinaza tirozinkinaza splenică, dar nu au fost raportate studii clinice,
 - inversarea rezistenței la corticosteroizi este cercetată în studii clinice cu doze reduse de teofilină și studii de fază II cu medicamente inhalatorii, inhibitori δ de fosfoinositide-3-kinază [20],
 - biomarkerii pot prezice răspunsul la terapii antiinflamatorii,
 - tratamentul antioxidant este util în prevenirea exacerbărilor
- terapia pe termen lung cu antibiotice:
- macrolide pentru prevenirea exacerbării recurente [21],
 - moxifloxacinum a fost administrată timp de 5 zile la fiecare 8 săptămâni pentru prevenirea exacerbării la pacienți cu COPD moderat până la sever [22]
- terapia cu statine (care inhibă conversia 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A la mevalonat) modulează efectele imune pentru circulația sistemică și pulmonară [23].

CALCULUL COMPARATIV AL COSTURILOR TERAPIILOR

Solicitantul a prezentat o analiză a costurilor terapiilor utilizate în BPOC, cu medicamentul cu DCI aclidinium bromidum+formoterolum fumarat (Brimica Genuair) comparativ cu următoarele asocieri de medicamente:

- indacaterolum (Onbrez Breezhaler 150 mcg) + tiotropium (Spiriva 18 micrograme și Spiriva Respimat 2.5 micrograme) și
- indacaterolum (Onbrez Breezhaler 150 mcg) + glicopirionium (Seebri Breezhaler 44 micrograme).

Conform Ord.M.S. 861/2014 și Ord.M.S. 387/2015, aceste asocieri pot fi considerate comparatori potriviți pentru combinația aclidinium bromidum+formoterolum fumarat.

Analiza prezentată de compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică arată că medicamentul cu DCI aclidinium bromidum+formoterolum fumarat produce economii bugetare comparativ cu asocierile menționate mai sus (pentru estimarea costurilor terapiilor raportarea s-a făcut la CANAMED, ediția decembrie 2015).

Aclidinium Bromidum+Formoterolum Fumarat

Medicamentul cu denumirea comercială **Brimica Genuair 340 micrograme/12 micrograme (AstraZeneca AB)** este condiționat în cutie x 1 inhalator x 60 doze, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 241,99 RON.





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

Conform RCP-ului Brimica Genuair, doza recomandată de acildinium bromidum+formoterolum fumarat este o inhalare de două ori pe zi. Costul tratamentului anual cu Brimica Genuair este 2 903,88 RON (241,99 x 12 luni).

Nu are stabilită o DDD conform WHO/ATC.

Indacaterolum

Medicamentul cu denumirea comercială **Onbrez Breezhaler 150mcg (Novartis Europharm Ltd - Marea Britanie)** este condiționat în cutie x blister din PA/Al/PVC x 30 capsule (3 blist. x 10 capsule) + un inhalator având prețul cu amânuntul maximal cu TVA 128.91 RON.

Conform RCP-ului, Onbrez Breezhaler 150mcg doza recomandată este o capsulă de 150 micrograme, o dată pe zi.

Conform infomațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie de indacaterolum este 150 mcg.

Costul tratamentului anual cu Onbrez Breezhaler 150mcg (luând în considerare doza de 150mcg/zi) este 1546.92 RON (128.91 x 12 luni).

Tiotropium

Medicamentul cu denumirea comercială **Spiriva 18 micrograme (Boehringer Ingelheim – Germania)** este condiționat în cutie x 3 blistere Al/PVC-Al x 10 capsule cu pulbere de inhalat si dispozitiv HandiHaler, având prețul cu amânuntul maximal cu TVA 160,92 RON.

Conform RCP-ului Spiriva 18 micrograme, doza de bromură de tiotropiu recomandată se administrează prin inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, zilnic.

DDD= 18 mcg (conform indicației pe de WHO/ATC).

Costul tratamentului anual cu Spiriva 18 micrograme este 1931,04 RON (160,92 x 12 luni).

Medicamentul **Spiriva Respimat 2.5 micrograme** (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. K. G. - Germania) este condiționat în cutie x 1 ambalaj unic cu un inhalator Respimat si un cartus care furnizeaza 60 pufuri (30 doze medicinale) soluție pentru inhalat, având prețul cu amânuntul maximal cu TVA 158.08 RON.

Conform RCP-ului Spiriva Respimat 2.5 micrograme două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat reprezintă o doză terapeutică. Doză recomandată pentru adulți este de 5 micrograme tiotropiu, sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră.

DDD= 5 mcg (conform indicației pe de WHO/ATC).

Costul tratamentului anual cu Spiriva Respimat 2.5 micrograme este 1896.96 RON (158.08 x 12 luni).

- terapia asociată Onbrez Breezhaler 150mcg (luând în considerare doza de 150mcg/zi) și Spiriva 18



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

mcg are un cost anual de 3477.96 RON (1546.92 + 1931.04);

- terapia asociată Onbrez Breezhaler 150mcg (luând în considerare doza de 150mcg/zi) și Spiriva Respimat 2.5 mcg are un cost anual de 3443.88 RON (1546.92 + 1896.96)

Comparând costul anual al terapiei combinate aclidinium bromidum+formoterolum fumarat (2903,88 RON) cu cel al terapiei asociate indacaterolum și tiotropium (3477.96 RON respectiv 3443.88 RON) se observă că prețul anual al combinației produce un impact bugetar negativ cu 16,5%, respectiv 15%.

Glicopironium

Medicamentul cu denumirea comercială **Seebri Breezhaler 44 micrograme (Novartis Europharm Limited - Marea Britanie)** este condiționat în cutie x blistere perforate PA-Al-PVC/Al x 30 x 1 capsulă cu pulbere pentru inhalat însoțite de un inhalator, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA 149,58 RON.

Conform RCP-ului Seebri Breezhaler, doza recomandată este o capsulă, o dată pe zi.

Conform WHO/ATC, DDD pentru glicopironium este 44 mcg.

Costul anual al terapiei asociate cu Seebri Breezhaler 44 micrograme este 1794,96 RON (149,58 x 12 luni).

Costul anual al terapiei asociate cu Onbrez Breezhaler 150mcg și Seebri Breezhaler 44 micrograme este 3341.88 RON (1546.92 + 1794.96).

Comparând costul anual al terapiei combinate aclidinium bromidum+formoterolum fumarate (2903,88 RON) cu cel al terapiei asociate indacaterolum și glicopironium (3341.88 RON) se observă că prețul anual al combinației produce un impact bugetar negativ cu 13,1%.

5.PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1.Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS-BT insuficient	0	30
1.2. NICE – nu există raport de evaluare SMC- este publicat raportul de evaluare tehnică cu aviz favorabil rambursării fără restricții comparativ cu RCP-ul	15	
1.3 IQWIG/GBA- este publicat raportul de evaluare tehnică și rezoluția pentru medicamentul cu DCI aclidinium bromidum + formoterolum fumarat	15	
2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 14 țări	25	25
3. Costurile terapiilor	30	30
TOTAL PUNCTAJ	85 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 Ord.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare medicamentul cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat **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.

7. RECOMANDARE

Recomandăm depunerea unei declarații pe propria răspundere referitoare la compensarea în statele UE pentru medicamentul cu DCI acildinium bromidum+formoterolum fumarat.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Commission de la Transparence, *Brimica Genuair_Avis2_CT14614*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14614 BRIMICA GENUAIR PIC INS Avis2 CT14614.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14614_BRIMICA_GENUAIR_PIC_INS_Avis2_CT14614.pdf), accesat Aprilie 2016,
2. NICE advice, *Chronic obstructive pulmonary disease acildinium/formoterolum*, ESNM 57, <https://www.nice.org.uk/advice/esnm57/chapter/Key-points-from-the-evidence>, accesat aprilie 2016,
3. Scottish Medicines Consortium, *Acildinium/formoterol fumarate dihydrate 340/12 micrograms inhalation powder (Duaklir Genuair®, SMC 1034/15*, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/acildinium_formoterol_Duaklir_Genuair_FINAL_March_20_15amended_08.04.14_for_website.pdf, accesat aprilie 2016,
4. IQWiG Reports – Commission No. A15-06, *Acildinium bromide/ formoterol – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*, https://www.iqwig.de/download/A15-06_Acildinium-bromide-formoterol_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat în aprilie 2016,
5. Federal Joint Committee, *Resolution on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a Acildinium Bromide / formoterol*, http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-156/Acildinium%20bromide_formoterol_en.pdf, accesat aprilie 2016,
6. Miravittles M. Et al., *A review of national guidelines for management of COPD in Europe*, ERJ Express, January 21, 2016,
7. *22-Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)*, COPD: Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management, last accessed:December 17, 2015, last updated 2015,
8. *European COPD Coalition*. Prevalence in EU, www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=op.y=0, last accessed:December 2015,



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

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

-
9. Celli R.B. et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol.191, no.7, aprilie 2015,
 10. Calverley PM et.al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2007, 356:775-789,
 11. Tashkin D.P. et.al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2008, 359:1543-1554,
 12. Jenkins C.R. et.al., *Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study*, Respir.Res 2009, 10-59,
 13. Wilson DO et.al., *Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction and lung cancer in Pittsburg lung screening study*, J. Thorac. Oncol. 2011, 6:1200-1205,
 14. Burgel P.R., *Study investigators. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality*, Respir.Res. 2014, 15-64,
 15. Wedzicha J.A. et.al., *The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide*, Am.J.Respir. Crit.Care Med. 2008, 177, 19-26,
 16. Wedzicha J.A. et.al. *Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA 149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study*, Lancet Respir.Med. 2013, 1:199-209,
 17. Powrie D.J. et al., *Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD*, Eur. Respir. J. 2007; 30:472-478,
 18. Lomas D.A. et al., *An oral inhibitor of p38 MAP kinase reduces plasma fibrinogen in patients with chronic obstructive pulmonary disease*, J.Clin.Pharmacol. 2012; 52:416-424,
 19. Watz H., *Efficacy and safety of the p38 MAPK inhibitor losmapimod for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, Lancet Respir.Med. 2014; 2:63-72,
 20. Barnes P.J., Adcock I.M., *Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases*, Lancet 2009; 373:1905-1917,
 21. Han M.K. et.al., *Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy*, Am.J.Respir.Crit. Care Med. 2014; 189:1503-1508,
 22. Sethi S.et.al., *Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study*, Respir Res 2010;11:10,
 23. Marin L. et.al., *Chronic obstructive pulmonary disease: patho-physiology, current methods of treatment and the potential for simvastatin in disease management*, Expert Opin. Drug Deliv., 2011;8:1205-1220.

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu
