



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: FORMOTEROLUM FUMARAT

### INDICAȚIA

TRATAMENTUL REGULAT AL AFECȚIUNILOR OBSTRUCTIVE REVERSIBILE ALE CĂILOR RESPIRATORII  
LA PACIENȚI CU BRONHOPNEUMOPATIE CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ, UNDE ESTE NECESARĂ TERAPIA CU  
BRONHODILATATOR

Data depunerii dosarului 26.04.2016

Numărul dosarului 25756

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: FORMOTEROLUM FUMARAT

1.2. DC: ATIMOS 0,012 mg

1.3 Cod ATC: R03AC13

1.4. Data eliberării APP: 29.12.2006

1.5. Deținătorul de APP: Chiesi Pharmaceuticals GmbH-Austria

1.6. Tip DCI: medicament generic fără DCI în listă

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

Forma farmaceutică	Soluție de inhalat presurizată
Concentrație	12 mg
Calea de administrare	inhalatorie
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon x 100 doze + valva dozatoare

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	127,46 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1,27 RON

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică minima, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Atimos este indicat în tratamentul regulat al afecțiunilor obstructive reversibile ale căilor respiratorii la pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, unde este necesară terapia cu bronhodilatator	Doza recomandată în BPOC la adulții peste 18 ani: o priză dimineața și una seara (24 mcg/zi)	Tratament cronic



## 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

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Formoterolum fumarat a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța pentru indicația: „tratamentul simptomatic al obstrucției bronșice în bronhopneumopatia cronică obstructivă” în anul 2008 [1].

Datele privind eficacitatea au fost obținute dintr-un studiu clinic randomizat, dublu-orb desfășurat pe o perioadă de 12 săptămâni la 457 pacienți diagnosticați cu BPOC stabil ( $40 \leq \text{VEMS} = \text{Volum Expirator Maximal pe secundă} \leq 70\%$  și  $\geq 900$  ml iar reversibilitatea  $\text{VEMS} \leq 12\%$ ) în care s-a dovedit, prin măsurarea VEMS la 12 ore după administrare, non-inferioritatea formoterolului condiționat ca soluție în flacon presurizat față de pudra pentru inhalare.

Formoterolum este un medicament simptomatic care se administrează pe termen lung în BPOC și prezintă un beneficiu terapeutic major. Raportul eficacitate/efecte adverse este moderat dar formoterolul reprezintă un tratament de primă linie pentru pacienții cu disconfort respirator permanent deși utilizează bronhodilatatoare cu durată scurtă de acțiune de mai multe ori pe zi.

În raport se menționează că nici un medicament nu poate preveni progresia pe termen lung a BPOC spre insuficiență respiratorie cronică. Terapia medicamentoasă vizează, prevenirea exacerbărilor, reducerea simptomelor, incidenței și severității complicațiilor.

Bronhodilatatoarele cu durată scurtă de acțiune (agoniști beta-2 și anticolinergice inhalatorii) administrate regulat reprezintă medicația simptomatică de bază în BPOC. Teofilina se recomandă dacă pacientul nu poate folosi bronhodilatatoarele inhalatorii sau acestea nu ameliorează suficient dispneea. Utilizarea este limitată de fereastra terapeutică îngustă.

Medicamentele bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (LA) sunt recomandate dacă e necesar un tratament simptomatic regulat (de exemplu dacă dispneea persistă după utilizarea de mai multe ori pe zi a unui bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune). Formoterol și salmeterol au demonstrat un beneficiu terapeutic comparativ cu placebo. Tiotropium (anticolinergic cu durată lungă de acțiune) și ipratropium (anticolinergic cu durată scurtă de acțiune) nu au prezentat diferențe clinic relevante față de agoniștii LA beta-2.

Corticosteroizii administrați inhalator pot fi utilizați numai în asocieri cu un bronhodilatator LA:

- ◆ formoterol + budesonid - tratamentul simptomatic al pacienților diagnosticați cu BPOC sever (în situația  $\text{FEV}_1 < 50\%$  din valoarea normală prezisă și exacerbări repetate în timpul tratamentului bronhodilatator);
- ◆ salmeterol + fluticason -  $\text{FEV}_1 < 60\%$  (măsurată anterior utilizării bronhodilatatoarelor) și istoric de exacerbări recurente sau simptome semnificative în timpul terapiei cu bronhodilatatoare.

Terapia cu oxigen este recomandată pacienților cu hipoxie diurnă ( $\text{PaO}_2 < 55\text{mmHg}$ ) după un episod acut în timpul tratamentului optim.



## 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

---

Comisia de Transparență a concluzionat că formoterolum fumarat prezintă un beneficiu terapeutic **important** și a propus rambursarea medicamentului în procent de 65%.

În anul 2012 s-a reevaluat beneficiul terapeutic și încadrarea în lista specialităților rambursabile [2].

Analiza eficacității și a toleranței formoterolului în BPOC s-a realizat în baza datelor disponibile din literatura de specialitate [3-6].

Informațiile obținute nu modifică eficacitatea și toleranța formoterolului în special în ceea ce privește siguranța cardiovasculară asemănătoare cu a altor bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.

Concluzia a fost că beneficiul terapeutic prezentat a rămas **important** în indicația evaluată și s-a menținut procentul de rambursare 65%.

#### 2.2. NICE/SMC

Medicamentul cu DCI Formoterolum fumarat nu avea raport de evaluare publicat pe site-ul NICE la data finalizării prezentului raport. Este amintit în 4 recomandări publicate în ianuarie 2013, ianuarie 2015 și februarie 2015 privind bromura de glycopironium, bromura de aclidinium, umeclidinium și oldaterolum [7-10].

Consoțului Scoțian al Medicamentului a publicat în 9 februarie 2007 pe site-ul oficial concluzia evaluării realizate ca urmare a depunerii unui dosar (reduc/abreviat) pentru medicamentul cu DCI formoterolum fumarate [11]. Medicamentul cu DCI Formoterolum fumarat este **recomandat** de NHS Scoția pentru utilizare la pacienții diagnosticați cu BPOC cronic, dacă este necesar un beta-agonist cu durată lungă de acțiune și este posibilă administrarea inhalatorie.

#### 2.3. IQWIG/G-BA

Medicamentul cu DCI Formoterolum fumarat nu a fost evaluat de autoritățile competente din Germania; dar se regăsește în ghidul care cuprinde *Informații bazate pe dovezi pentru pacienți cu privire la bolile obstructive ale căilor respiratorii cronice* [12] la beta-2-simpatomimetice.

Comitetul Federal Comun din Germania nu a publicat o rezoluție pentru acest medicament la data finalizării prezentului raport.

Solicitantul a menționat că formoterolum fumarat a primit aviz pozitiv fără restricții comparativ cu RCP și a fost inclus în lista medicamentelor rambursabile din Germania, nivelul de compensare fiind de 100%.

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul cu DCI formoterolum fumarat este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene:

- 100%: Austria, Germania, Italia, Marea Britanie, Slovenia, Olanda;
  - 96,18%: Polonia;
- 
-



## 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

- 90%: Spania;
- 88,86%: Ungaria;
- 86,8%: Slovacia;
- 75%: Belgia, Grecia, Portugalia;
- 67,69%: Republica Cehă;
- 65%: Franța.

#### 4. RECOMANDĂRI ALE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

În ghidul clinic al Societății Europene pentru Patologii Respiratorii privind managementul BPOC [13] se recomandă farmacoterapia inițială cu agoniști  $\beta_2$  care prezintă acțiune scurtă („short-acting  $\beta_2$  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 urmărește schema de clasificare GOLD A-D [14];
- ❖ 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 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 $\alpha_1$ -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 $\geq 1$ , $FEV_1$ 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 $\geq 10$ , $FEV_1 \geq 50\%$ , exacerbări minore: LABA sau LAMA	CAT $< 10$ , $FEV_1 < 50\%$ , exacerbări majore: LAMA sau ICS+LABA	CAT $\geq 10$ , $FEV_1 < 50\%$ , 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Opțiune pentru toți pacienții indiferent de severitate</li> <li>▶ Când este indicată schema ICS+LABA dacă ICS nu este tolerat</li> <li>▶ Dispnee persistentă după LAMA, LABA sau ICS+LABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACOS sau exacerbare frecventă</li> <li>• Dispnee sau exacerbări după bronhodilatatoare cu acțiune scurtă, FEV<sub>1</sub> &lt; 50% și FEV<sub>1</sub> ≥ 50% cu dispnee sau exacerbări după LABA; se menționează și riscul crescut de pneumonie</li> </ul>
2	Finlanda	Alternativă terapeutică	Exacerbări frecvente după bronhodilatatoare FEV <sub>1</sub> < 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 <sub>1</sub> < 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 <sub>1</sub> < 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 <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> < 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 eosinofilie 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 <sub>1</sub> < 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 [14]:

- 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 [15] 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 [16-18],
- ❖ 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) [19,20],
- ❖ 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 [21]; combinațiile LABA/LAMA ameliorează funcția pulmonară mai mult comparativ cu LAMA [22]

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 [23],





## 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 [24,25],
  - 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  $\delta$  de fosfoinositide-3-kinază [26],
  - 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 [27],
  - moxifloxacinum a fost administrată timp de 5 zile la fiecare 8 săptămâni pentru prevenirea exacerbării la pacienți cu COPD moderat până la sever [28]
- terapia cu statine (care inhibă conversia 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A la mevalonat) modulează efectele imune pentru circulația sistemică și pulmonară [29, 30].

#### CALCULUL COMPARATIV AL COSTURILOR TERAPIILOR

Medicamentele agoniste selectiv beta-2 adrenergice sunt, conform clasificării WHO/ATC:

- salbutamol,um,
  - terbutalinum,
  - fenoterolum,
  - rimiterolum,
  - hexoprenalinum,
  - isoetarinum,
  - pirbuterolum,
  - tretoquinolum,carbuterolum,
  - tolubuterolum,
  - salmeterolum,
  - formoterolum,
  - clenbuterolum,
  - reproterolum,
  - procaterolum,
  - bitolterolum,
  - indacaterolum,
- 
-



## 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

- olodaterolum.

Dintre acestea, salbutamol, terbutalin, fenoterol și salmeterol se regăsesc în HG 720/2008 modificat și completat. Terbutalin nu are preț aprobat în Canamed (versiunea aprilie 2016).

Salbutamol (durata scurtă de acțiune=SABA), salmeterol (de obicei asociat cu un corticosteroid se administrează în astm) și fenoterol (în crize de astm sau crize determinate de alte afecțiuni respiratorii însoțite de obstrucție reversibilă a căilor aeriene; profilactic în astm) nu prezintă aceleași proprietăți farmacodinamice cu formoterol.

Solicitantul a propus indacaterol ca și medicament comparator.

Considerăm că indacaterol este comparatorul relevant pentru formoterol în practica medicală din România. Acesta respectă definiția comparatorului conform Ord.M.S. 861/2014 și Ord.M.S. 387/2015.

Analiza prezentată de compania care a depus dosarul spre evaluare tehnică arată că medicamentul cu DCI formoterol fumarat produce economii bugetare comparativ cu indacaterol (pentru estimarea costurilor terapiilor raportarea s-a făcut la CANAMED, ediția aprilie 2016).

#### **Formoterol Fumarat**

Medicamentul cu denumirea comercială **Atimos 0,012mg/doză (Torrex Chesi Pharma GmbH-Austria)** este condiționat în cutie x 1 flacon x 100 doze și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 127,46 RON.

Conform RCP-ului, doza recomandată de formoterol fumarat este 24mcg/zi (o priză dimineața și una seara). Costul tratamentului anual este 924,56 RON (1,27x2x7x 52).

#### **Indacaterol**

Medicamentul cu denumirea comercială **Onbrez Breezhaler 150mcg/300mcg (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 amănuntul maximal cu TVA 128.91 RON (4,3 RON/cps).

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

Costul tratamentului anual cu Onbrez Breezhaler 150mcg (luând în considerare doza de 150mcg/zi) este 1565.2 RON (4,3 x 7 x 52).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii se constată că formoterol fumarat are un preț **mai mic cu 40,93%** comparativ cu indacaterol, deci produce un **impact bugetar negativ** (raportat la bugetul anului în care s-a realizat evaluarea).





## 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

#### 5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1. HAS-BT 1</b>	<b>15</b>	<b>30</b>
<b>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</b>	<b>15</b>	
<b>1.3 IQWIG – nu există raport de evaluare Există un ghid pentru pacienți publicat în 2007 GBA- nu este publicată rezoluția</b>	<b>15</b>	
<b>2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 15 state</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>85 puncte</b>	

#### 6. CONCLUZII

Conform Ord.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI formoterolum fumarat **întreține 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. RECOMANDĂRI

Recomandăm depunerea unei declarații pe propria răspundere referitoare la compensarea în statele UE pentru medicamentul cu DCI Formoterolum fumarate și elaborarea protocolului terapeutic pentru indicația tratamentul regulat în afecțiuni obstructive reversibile ale căilor respiratorii la pacienți cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, unde este necesară terapia cu bronhodilatator.

#### 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Haute Autorité de Santé, *ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 514-9)*, 6 février 2008, accesed at: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5231\\_atimos\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5231_atimos_.pdf),
2. Haute Autorité de Santé, *ATIMOS 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 514-9), Formoir 12 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé Flacon pressurisé de 100 doses (CIP: 369 512-6)*, 29 février 2012, accesed at: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5231\\_atimos\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5231_atimos_.pdf),



## 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

- 
- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/atimos\_formoair\_29022012\_avis\_ ct9735\_2012-04-16\_10-50-36\_843.pdf,
3. Jones PW, Mahler DA, Gale R, Owen R, Kramer B. Profiling the effects of indacaterol on dyspnoea and health status in patients with COPD. *Respir Med.* 2011 Jun;105(6):892-9,
  4. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010 Jun;65(6):473-9.
  5. Calverley PM, Kuna P, Monsó E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, Varoli G, Papi A, Brusasco V. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med.* 2010 Dec;104(12):1858-68.
  6. Worth H, Chung KF, Felser JM, Hu H, Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med.* 2011 Apr;105(4):571-9,
  7. National Institute for Health and Care Excellence, Chronic obstructive pulmonary disease: olodaterol Evidence summary: new medicine Published: February 3rd 2015 nice.org.uk/guidance/esnm54, accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm54/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-olodaterol-1502681044756165>
  8. National Institute for Health and Care Excellence, Chronic obstructive pulmonary disease: umeclidinium inhaler (Incruse) Evidence summary: new medicine Published: January 20th 2015 nice.org.uk/guidance/esnm52, accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm52/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-umeclidinium-inhaler-incruse-1502681041396933>
  9. National Institute for Health and Care Excellence, Chronic obstructive pulmonary disease: aclidinium bromide Evidence summary: new medicine Published: January 7th 2013 nice.org.uk/guidance/esnm8, accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm8/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-aclidinium-bromide-41741144940229>
  10. National Institute for Health and Care Excellence, Chronic obstructive pulmonary disease: glycopyrronium bromide Evidence summary: new medicine Published: January 7th 2013 nice.org.uk/guidance/esnm9, accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm9/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-glycopyrronium-bromide-41741146619845>,
  11. Scottish Medicines Consortium, *Formoterol 12 micrograms metered dose inhaler* (Atimos Modulite, no. 349/07, Trimity-Chiesi Ltd. Product update, February 9<sup>th</sup> 2007, accessed at: [http://scottishmedicines.org.uk/files/349\\_07\\_formoterol\\_AtimosModulite\\_Abb\\_Sept07.pdf](http://scottishmedicines.org.uk/files/349_07_formoterol_AtimosModulite_Abb_Sept07.pdf),
  12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Erstellung von evidenzbasierten Patienteninformationen zum Thema: Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen-COPD*, Auftrag P05-05A, version 1.0, 08.02.2007, accessed at: [https://www.iqwig.de/download/P05-05A\\_Patienteninformation\\_zum\\_Thema\\_Chronisch\\_obstruktive\\_Atemwegserkrankungen\\_COPD.pdf](https://www.iqwig.de/download/P05-05A_Patienteninformation_zum_Thema_Chronisch_obstruktive_Atemwegserkrankungen_COPD.pdf),
  13. Miravittles M. Et al., *A review of national guidelines for management of COPD in Europe*, ERJ Express, January 21, 2016,
  14. *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](http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management), last accessed: December 17, 2015, last updated 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

- 
15. *European COPD Coalition*. Prevalence in EU, [www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=op.y=0](http://www.copdcoalition.eu/?s=prevalence+EU&op.x=op.y=0), last accessed: December 2015,
  16. 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,
  17. Calverley PM et.al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2007, 356:775-789,
  18. Tashkin D.P. et.al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2008, 359:1543-1554,
  19. 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,
  20. Wilson DO et.al., *Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction and lung cancer in Pittsburgh lung screening study*, J. Thorac. Oncol. 2011, 6:1200-1205,
  21. Burgel P.R., *Study investigators. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality*, Respir.Res. 2014, 15-64,
  22. 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,
  23. 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,
  24. 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,
  25. 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,
  26. 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,
  27. Barnes P.J., Adcock I.M., *Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases*, Lancet 2009; 373:1905-1917,
  28. 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,
  29. 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,
  30. 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

---

---