



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: COMBINAȚII (BECLOMETASONUM+FORMOTEROLUM)

INDICAȚIE: Tratamentul simptomatic al pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune

Data depunerii dosarului

08.06.2016

Număr dosar

27808

PUNCTAJ: 77



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Combinații (beclometasonum+formoterolum)
1.2. DC: Foster 100/6 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată
1.3. Cod ATC: R03AK08
1.4. Data eliberării APP: 20.12.2011
1.5. Detinatorul de APP: Chiesi Pharmaceuticals GMBH - Austria
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție de inhalat presurizată
Concentrația	100/6 micrograme pe doza
Calea de administrare	inhalatorie
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. presurizat din al prevazut cu valva dozatoare, introdus in dispozitivul de administrare din pe cu capac protector din plastic a 180 doze sol. de inhalat

- 1.8. Preț (Ron) conform CaNaMed aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	216.08
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	216.08

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Foster [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune.	două pufuri de două ori pe 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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat combinația dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg/doză (DC: Innovair; Formodual), în indicația „*tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune,*” [2]. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial francez la data de 2 februarie 2015 și cuprinde avizul favorabil rambursării medicamentului în procent de 30% prin sistemul asigurărilor de sănătate. Avizul favorabil a fost acordat la data de 17 decembrie 2014, în urma evaluării datelor de eficacitate și siguranță ale combinației menționată mai sus, provenite din 3 studii clinice, prezentate de aplicant:

1. un studiu clinic pivot, cu durata de 48 de săptămâni, care a avut următoarele obiective:
 - ✓ demonstrarea non-inferiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg/doză, raportată la combinația budesonidă/formoterol,
 - ✓ determinarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg/doză, comparaativ cu formoterolul
2. un studiu pivot, desfășurat pe o perioadă de 48 de săptămâni, având ca obiectiv determinarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg/doză comparativ cu formoterolul,
3. un studiu ale cărui obiective au fost:
 - ✓ demonstrarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol versus combinația fluticazonă/salmeterol în privința ameliorării precoce a funcției pulmonare
 - ✓ demonstrarea echivalenței celor două combinații în privința reducerii dispneei.

Studiul clinic CT 01 (randomizat, dublu-orb)

Obiective principale:

1. demonstrarea non-inferiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol, raportată la combinația budesonidă/formoterol, sub aspectul variației valorilor VEMS (volumul expirator maxim în prima secundă) matinală, determinate la pacienții cu BPOC sever, înainte de administrarea medicamentului investigat, pe o perioadă de 48 de săptămâni, de la începutul administrării combinațiilor investigate și până la încheierea utilizării acestora



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. demonstrarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg /doză, comparativ cu monoterapia cu formoterol, în privința numărului de exacerbări observate la pacienții cu BPOC sever.

Criterii de includere în studiu:

- pacienți cu vârste ≥ 40 de ani, bărbați și femei
- pacienți cu diagnostic de BPOC, forma severă
- VEMS $\geq 30\%$ și $< 50\%$ din valoarea normală prognozată, post administrare de bronhodilatator
- VEMS/CVF $\leq 70\%$
- testul reversibilității VEMS: la 30 de minute după administrarea a 200 μg de salbutamol, variația VEMS $< 12\%$ din valoarea prognozată
- BPOC simptomatic pe o perioadă mai mare de 2 ani
- antecedente de bronșită cronică
- antecedente a cel puțin unei exacerbări în perioada anterioară înrolării în studiu, între 2 și 12 luni, care a necesitat administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic și/sau prezentarea în regim de urgență la medic și/sau a necesitat spitalizare
- fumător activ sau fost fumător a cel puțin 20 de pachete de țigări per an
- posibilitatea de utilizare a dispozitivului inhalator

Pacienții înrolați au fost randomizați în trei grupuri de tratament:

- 1) **grupul BECL/FORM:** pacienți cărora li s-au administrat două inhalatii, de 2 ori pe zi, din combinația dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μg /doză + placebo
- 2) **grupul BUD/FORM:** pacienți cărora li s-au administrat două inhalatii, de 2 ori pe zi, din combinația budesonidă/formoterol 200/6 μg /doză + placebo
- 3) **grupul FORM:** pacienți cărora li s-a administrat o inhalatie de de 2 ori pe zi, cu formoterol 12 μg /doză + placebo.

Tratamentul investigat a fost administrat timp de 48 de săptămâni. Înainte cu 4 săptămâni de includerea în studiu, pacienții și-au continuat tratamentul anterior pe bază de ipratropium și salbutamol.

Criteriile principale de evaluare a obiectivelor au fost:

1. variația valorilor VEMS matinale, determinate anterior administrării tratamentului bronhodilatator, de la includerea în studiu până la 48 de săptămâni
2. numărul exacerbărilor raportat pe parcursul administrării tratamentului bronhodilatator investigat



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

Criteriile secundare de evaluare a obiectivelor au fost:

1. frecvența exacerbărilor severe (cu spitalizare) și timpul până la apariția exacerbărilor severe
2. scorul privind influențarea calității vieții utilizând chestionarul SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), evaluat la includerea pacienților în studiu, după 4 săptămâni de administrare a medicamentelor investigate și respectiv după 48 de săptămâni de tratament
3. gradul de dispnee al pacienților în funcție de Scala de dispnee Medical Research Council modificată (mMRC)
4. toleranța la efort evaluată prin testul de mers de 6 minute

Rezultatele studiului:

- 718 pacienți au fost randomizați în unul din cele 3 grupuri de tratament:
 - ✓ **în grupul BECL/FORM** au fost incluși 237 pacienți
 - ✓ **în grupul BUD/FORM** au fost incluși 242 pacienți
 - ✓ **în grupul FORM** au fost incluși 239 pacienți
- caracteristicile pacienților înrolați în cele 3 grupuri de tratament, au fost omogene
- mediana vârstei pacienților înrolați a fost 63 -64,1 ani
- 79,3%-81,1% dintre pacienții incluși în studiu au fost bărbați
- 61,2%-63,9% dintre pacienții incluși au fost foști fumători, care au consumat în medie 37,3-39,7 pachete de țigări per an
- durata medie a bolii a fost de 9,41-9,89 ani, mediana exacerbărilor per an a fost 1,67-1,79
- mediana timpului scurs de la ultima exacerbare a fost 5,05 luni-5,36 luni
- mediana valorilor VEMS a fost 38,6-39,1% din valoarea normală prognozată
- mediana scorului dispneei evaluat utilizând scala mMRC a fost 1,75 în grupul BECL/FORM, 1,63 în grupul BUD/FORM și 1,66 în grupul FORM
- mediana toleranței la efort (distanța de mers), utilizând testul de mers de 6 minute, a fost 334,7m pentru grupul BECL/FORM, 333,9m pentru grupul BUD/FORM și 332,0m pentru grupul FORM
- diferența între valorile VEMS matinale rezultate la 48 de săptămâni și valorile obținute inițial la înrolarea în studiu, a fost de 0,080 L pentru grupul BECL/FORM și respectiv 0,079 L pentru grupul BUD/FORM (analiza a fost efectuată luând în considerație doar populația principală); conform analizei statistice efectuate nu a rezultat non-inferioritatea în ceea ce privește ameliorarea valorilor VEMS matinale, prin administrarea combinației BECL/FORM raportată la combinația BUD/FORM
- considerând populația aflată în intenție de tratament, s-a observat că între grupurile tratate cu BECL/FORM și FORM nu există nici o diferență semnificativă statistic, în privința ameliorării numărului de exacerbări per pacient per an, pe parcursul celor 48 de săptămâni (pentru grupul BECL/FORM mediana numărului de exacerbări per pacient timp de 48 de săptămâni a fost 0,414, iar pentru grupul FORM mediana numărului de exacerbări per pacient timp de 48 de săptămâni a fost 0,431)



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

- 5,6% dintre pacienții din grupul BECL/FORM, 2,9 % dintre pacienții din grupul BUD/FORM și respectiv 3,4% dintre pacienții din grupul FORM, au prezentat o exacerbare severă care a necesitat internarea într-un spital
- frecvența exacerbarilor severe care au condus la internarea în spital, a fost crescută în grupul BECL/FORM (0,074), comparativ cu frecvența exacerbarilor severe raportată în celelalte două grupuri (în grupul BUD/FORM frecvența a fost 0,033, $p < 0,001$, iar în grupul FORM frecvența a fost 0,040, $p < 0,008$)
- după 48 de săptămâni de tratament, scorul SGRQ a fost redus la 3,75 puncte în grupul BECL/FORM, la 4,2 puncte în grupul BUD/FORM și respectiv la 2,90 în grupul FORM
- în privința variației scorului total SGRQ, nu a fost existat nici o diferență semnificativă statistic, între cele 3 grupuri de tratament
- după 48 de săptămâni de tratament, scorul dispneic a fost diminuat în cele 3 grupuri de tratament astfel: cu 0,19 în grupul BECL/FORM ($p < 0,001$), cu 0,18 în grupul BUD/FORM ($p < 0,001$) și cu 0,07 în grupul FORM
- nu a existat nici o diferență semnificativă statistic între ameliorarea scorurilor dispneei obținute între grupurile BECL/FORM și FORM
- între săptămânile 4 și 48, s-a observat o creștere a toleranței la efort (apreciată cu ajutorul testului de mers timp de 6 minute) în cele 3 grupuri de tratament: în grupul BECL/FORM distanța de mers a crescut cu 41,08 m, în grupul BUD/FORM a crescut cu 35,39m, iar în grupul FORM, a crescut cu 35,20m
- nu a fost detectată nici o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament BECL/FORM și FORM, în privința îmbunătățirii toleranței la efort.
- între cele 3 grupuri de tratament nu au existat diferențe în privința profilului de toleranță
- evenimentele adverse cel mai frecvent raportate în cele 3 grupuri de tratament, au fost exacerbarile bronșice (27,54%, 26,86% și 27,73%) și infecțiile (13,56%, 11,16% et 8,82%)
- 6,36% dintre pacienții din grupul BECL/FORM au raportat evenimentele adverse cardiace și respectiv 8,68% dintre pacienții din grupul BUD/FORM și 3,78 % din grupul FORM.

Studiul clinic CT 02 (randomizat, dublu-orb)

Obiectivul principal:

- demonstrarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol, față de formoterol, în privința ameliorării numărului de exacerbari ale bolii bronho-pulmonare, determinate la pacienții cu formă severă de BPOC, timp de 48 de săptămâni, precum și a ameliorărilor valorilor VEMS matinale, după 12 săptămâni de tratament



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

Criterii de includere în studiu:

- pacienți cu vârste ≥ 40 de ani, bărbați și femei
- pacienți cu diagnostic de BPOC, forma severă
- $VEMS \geq 30\%$ și $< 50\%$ din valoarea normală prognozată, obținută post administrare de bronhodilatator
- $VEMS/CVF \leq 70\%$
- testul reversibilității VEMS: la 30 de minute după administrarea a 200 μ g de salbutamol, variația $VEMS < 12\%$ din valoarea normală prognozată
- BPOC simptomatic pe o perioadă mai mare de 2 ani
- antecedente de bronșită cronică
- antecedente a cel puțin unei exacerbări bronșice în urmă cu 12 luni, anterior înrolării în studiu, care a necesitat administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic și/sau prezentarea în regim de urgență la medic și/sau a necesitat spitalizare
- fumător activ sau fost fumător a cel puțin 20 de pachete de țigări per an
- posibilitatea de utilizare a dispozitivului inhalator

Pacienții înrolați care au fost randomizați în două grupuri de tratament:

- 1) **grupul BECL/FORM:** în care au fost incluși pacienți cărora li s-au administrat două inhalații, de 2 ori pe zi, din combinația dipropionat de beclometazonă+fumarat de formoterol 100/6 μ g/doză
- 2) **grupul FORM:** în care au fost incluși pacienți cărora li s-a administrat o inhalație de de 2 ori pe zi, cu formoterol 12 μ g/doză + placebo.

Tratamentul investigat a fost administrat timp de 48 de săptămâni.

Criteriile principale de evaluare au fost:

1. variația valorilor VEMS matinale, determinate anterior administrării tratamentului bronhodilatator, de la includerea în studiu până la 12 de săptămâni
2. numărul exacerbărilor bronșice per pacient pe toată perioada de administrare a medicamentului investigat

Criteriile secundare de evaluare au fost:

1. timpul scurs până la apariția primei exacerbări bronșice
2. variația valorilor VEMS matinale, determinate anterior administrării tratamentului bronhodilatator, după 48 de săptămâni de tratament
3. scorul privind influențarea calității vieții utilizând chestionarul SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) evaluat la includerea pacienților în studiu, după 4 săptămâni de administrare a medicamentelor investigate și respectiv după 48 de săptămâni de tratament



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

Rezultatele studiului:

- 1186 pacienți au fost randomizați la unul din două grupuri de tratament:
 - ✓ în **grupul BECL/FORM** au fost incluși 595 pacienți
 - ✓ în **grupul FORM** au fost incluși 591 pacienți
- caracteristicile pacienților înrolați în cele 2 grupuri de tratament, au fost omogene
- mediana vârstei pacienților înrolați în grupul BECL/FORM a fost 64,6 ani
- mediana vârstei pacienților înrolați în grupul FORM a fost 63,9 ani
- 68,6% dintre pacienții incluși în grupul BECL/FORM au fost bărbați
- 69,4% dintre pacienții incluși în grupul FORM au fost bărbați
- 61,2% pacienți din grupul BECL/FORM și 59,9% pacienți din grupul FORM au fost foști fumători, care au consumat în medie 43,1-42,7 pachete de țigări per an
- durata medie a bolii pulmonare a fost de 7,92 ani în grupul BECL/FORM și respectiv de 7,50 ani în grupul FORM
- mediana exacerbărilor bronșice per an a fost 1,5-1,4
- mediana timpului între două exacerbări bronșice a fost 5,53 luni-5,57 luni
- toți pacienții au prezentat cel puțin o exacerbare bronșică în decursul ultimului an, cu excepția unui singur pacient înrolat în grupul FORM
- mediana valorilor VEMS a fost 38,6-39,1% din valoarea normală prognozată
- pentru populația aflată în intenție de tratament (populația ITT) din grupul BECL/FORM, comparativ cu populația ITT din grupul FORM, s-a obținut o variație mare a valorilor VEMS matinale (determinate înainte de administrarea unui bronhodilatator), semnificativă statistic ($p < 0,001$), dar neadecvată clinic ($< 0,100L$), valori apreciate atât la includerea în studiu, cât și după 12 săptămâni de tratament ($+0,081 L$ versus $+0,012 L$; [IC_{95%} = 0,43; 0,095])
- pentru populația ITT, mediana numărului de exacerbări bronșice per pacient per an a fost mai mică în grupul BECL/FORM comparativ cu cea obținută în grupul FORM: 0,804 vs. 1,118 exacerbări/pacient/an, $RR = 0,719$, [CI_{95%} = 0,619; 0,837], ($p < 0,001$)
- timpul scurs până la apariția primei exacerbări bronșice în grupul BECL/FORM a fost mai mare, comparativ cu cel observat în grupul FORM
- în grupul BECL/FORM, 25% dintre pacienți au prezentat cel puțin o exacerbare după 16,85 săptămâni de tratament, iar în grupul FORM, 25% dintre pacienți au prezentat cel puțin o exacerbare după 10 săptămâni de tratament
- după 48 de săptămâni de tratament, pentru grupul BECL/FORM, comparativ cu grupul FORM, s-a obținut o variație foarte mare a valorilor VEMS matinale (obținute înainte de administrarea medicației bronhodilatatoare) semnificativă statistic ($p < 0,001$), dar neadecvată clinic ($< 0,100L$) ($+0,061L$ versus $-0,003L$)



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

- după 48 de săptămâni de tratament, pentru grupul BECL/FORM variația scorului SGRQ a fost -2,94 și respectiv +0,27, pentru grupul FORM, diferența de -3,22 fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$), dar neadekvată clinic
- cele mai frecvente evenimente adverse raportate în grupul BECL/FORM au fost: exacerbările hipertensiunea arterială, pneumonia, candidoză bucală și rinofaringita
- cele mai frecvente evenimente adverse raportate în grupul FORM au fost: dispneea, tusea, greața, edemele periferice, creșterea gama glutamil transferazei
- 5% dintre pacienții din grupul BECL/FORM au prezentat o exacerbare bronșică severă versus 4,4% dintre pacienții din grupul FORM
- 5 pacienți din grupul BECL/FORM au întrerupt tratamentul datorită exacerbării bronșice severe versus 4 pacienți din grupul FORM.

Studiul clinic cu protocol CCD-0910-CSR-0064 (randomizat, dublu-orb)

Obiectivele principale:

- demonstrarea superiorității combinației dipropionat de beclometazonă/fumarat de formoterol 100/6 μg /doză (2 inhalatii de 2x/zi) în privința îmbunătățirii funcției pulmonare, față de combinația fluticazonă/salmeterol 500/50 μg /doză (1inhalatie de 2 x/zi)
- demonstrarea echivalenței între cele două combinații în ceea ce privește ameliorarea dispneei apreciată cu ajutorul indexului de tranziție al dispneei (TDI) evaluat în ziua 84

Criterii de includere în studiu:

- pacienți cu forma moderată spre severă de BPOC, care au prezentat ≥ 1 exacerbare bronșică în cursul anului precedent

Rezultatele studiului:

- 418 pacienți au fost randomizați la unul din două grupuri de tratament:
 - ✓ în **grupul BECL/FORM** au fost incluși 211 pacienți
 - ✓ în **grupul FORM** au fost incluși 207 pacienți
- nu au fost observate diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament în privința îmbunătățirii funcției pulmonare (apreciate prin valorile VEMS obținute) și nici a modificărilor TDI după 12 săptămâni de tratament

În urma evaluării datelor de eficacitate și siguranță provenite din cele 3 studii clinice, experții francezi au decis că beneficiul terapeutic prezentat de combinația (beclometazonă+formoterol) pentru BPOC este moderat.





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

2.2. NICE/ SMC

NICE

În data de 16 septembrie 2014 a fost publicat pe site-ul Institutului Britanic pentru Excelență Clinică raportul de evaluare a combinației beclometazonă/formoterol administrată în BPOC. Raportul a fost întocmit în vederea prezentării noilor dovezi relevante de eficacitate și siguranță ale combinației menționate pentru patologia pulmonară [3]. Această evaluare nu s-a finalizat cu nici o recomandare de rambursare a medicamentului Foster prin sistemul asigurărilor de sănătate britanic.

Raportul cuprinde analiza datelor provenite din 3 studii clinice, corelată cu recomandările terapeutice pentru BPOC prevăzute de ghidul institutului britanic și cu estimarea costurilor medicamentelor administrate în afecțiunea pulmonară.

Primul studiu clinic analizat (Calverley et al. 2010) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, în care au fost înrolați 718 pacienți cu BPOC care au primit timp de 48 de săptămâni, unul din următoarele 3 tratamente (în raport 1:1:1):

1. combinația beclometazonă/formoterol (100/6 µg, 2 pufuri de 2x/zi)
2. combinația budesonid/formoterol (200/6 µg, 2 pufuri de 2x/zi)
3. formoterol (12µg, 1 puf de 2x/zi).

Rezultatele obținute au fost următoarele:

- pacienții care au primit una din cele două combinații au prezentat îmbunătățirea semnificativă statistic a FEV1 (determinat dimineața înainte de administrarea medicamentului inhalator), comparativ cu valoarea înregistrată înainte de instituirea tratamentului (FEV1 a fost modificat cu 0,077L în grupul pacienților care au primit beclometazonă/formoterol și respectiv 0,080L în grupul pacienților care au primit budesonid/formoterol)
- pacienții care au primit formoterol nu au prezentat îmbunătățirea semnificativă statistic a FEV1 (FEV1 a fost modificat cu 0,026L în grupul pacienților care au primit formoterol)
- cele două combinații au demonstrat eficacitate similară în privința modificărilor valorilor FEV1, dar superioară monoterapiei cu formoterol
- fiecare dintre cele 3 tratamente administrate au demonstrat comparativ cu perioada anterioară administrării medicației de studiu, ameliorarea semnificativă statistic a ratelor anuale de exacerbare bronșică, creșterea semnificativă statistic a efortului fizic evaluat prin testul de mers de 6 minute și ameliorarea semnificativă statistic a calității vieții pacienților
- ambele combinații au determinat diminuarea semnificativă statistic a dispneei, însă monoterapia cu formoterol nu a prezentat același rezultat
- între grupurile de pacienți care au primit una dintre cele două combinații, nu au existat diferențe semnificative statistic privind incidența evenimentelor adverse determinate de administrarea medicamentelor.





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

Experții britanici au constatat că modificările valorilor FEV1, după 48 de săptămâni de terapie, obținute în cadrul studiului sunt inferioare celei recomandate de ghidul britanic pentru managementul BPOC (o modificare a FEV1 $\geq 0,1$ L obținută sub tratament bronhodilatator a fost considerată relevantă clinic).

Al doilea studiu clinic analizat (Singh et al. 2014) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, în care au fost înrolați 419 pacienți cu forme moderate spre severe de BPOC, care au primit timp de 12 săptămâni, unul din următoarele tratamente:

1. combinația beclometazonă/formoterol (100/6 μ g, 2 pufuri de 2x/zi)
2. fluticazonă/salmeterol (500/50mcg, 1 puf de 2x/zi).

Rezultatele obținute au relevant că:

- tratamentele administrate au fost echivalente dpdv al modificărilor indexului de tranziție al dispneei, evaluat înainte de administrarea medicației de studiu și ulterior după 12 săptămâni de terapie (TDI=1,32 unități obținut în urma administrării combinației beclometazonă/formoterol versus 1,15 unități, obținut în urma administrării combinației fluticazonă/salmeterol)
- modificarea valorilor FEV1 obținute în primele 30 de minute, după administrarea bronhodilatatorului, s-a produs mai rapid în cazul utilizării combinației beclometazonă/formoterol, diferența dintre cele două tratamente fiind semnificativă statistic
- între cele două grupuri de pacienți nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește reducerea ratelor de exacerbare bronșică
- ambele tratamente au ameliorat semnificativ statistic calitatea vieții pacienților și au îmbunătățit toleranța la efort (apreciată prin efectuarea testului de mers de 6 minute), neexistând diferențe semnificative statistic între rezultatele obținute
- în grupul de pacienți tratați cu fluticazonă/salmeterol au fost raportate mai multe evenimente adverse grave, existând diferențe semnificative statistic între cele două tratamente.

Experții evaluatori au subliniat că îmbunătățirea cu o unitate a TDI, în urma administrării terapiei bronhodilatatoare este considerată importantă dpdv clinic de ghidul pentru managementul BPOC elaborat de institutul britanic, iar rezultatele obținute în cadrul celui de-al doilea studiu au fost în conformitate cu recomandarea acestuia.

Al treilea studiu clinic analizat (Wedzicha et al. 2014), studiul FORWARD, a fost un studiu randomizat, în care au fost înrolați 1199 pacienți cu forme severe de BPOC, care au primit timp de 48 de săptămâni, unul din următoarele tratamente:

1. combinația beclometazonă/formoterol (100/6 mcg, 2 pufuri de 2x/zi)
2. formoterol (12mcg, 1 puf de 2x/zi).



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

Rezultatele obținute au arătat că administrarea combinației beclometazonă/formoterol a determinat, comparativ cu monoterapia cu formoterol reducerea semnificativă statistic a ratei anuale de exacerbare bronșică și îmbunătățirea valorilor FEV1 determinate după 12 săptămâni de tratament.

Ghidul institutului britanic pentru managementul BPOC recomandă administrarea combinației beclometazonă/formoterol în următoarele situații:

- ❖ pentru pacienții cu BPOC stabil, care prezintă episoade de dispnee sau exacerbări ale afecțiunii bronșitice sub terapie cu bronhodilatatoare cu acțiune scurtă și pentru care $FEV1 < 50\%$ din valoarea normală prognozată
- ❖ pentru pacienții cu BPOC stabil, care prezintă episoade de dispnee sau exacerbări ale afecțiunii bronșitice sub terapie de întreținere cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune și pentru care $FEV1 \geq 50\%$ din valoarea normală prognozată
- ❖ pentru pacienții care prezintă dispnee sau exacerbări bronșitice sub terapia cu un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune, indiferent de valoarea FEV1
- ❖ pentru pacienții care prezintă dispnee sau exacerbări bronșitice sub combinația dintre un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid, indiferent de valoarea FEV1, se recomandă coadministrarea unui antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune.

Alte recomandări prevăzute în ghidul menționat mai sus, sunt:

- bronhodilatatoarele cu acțiune scurtă, sunt administrate ca tratament inițial, empiric, în vederea ameliorării dispneei
 - pentru pacienții cu BPOC stabil, care prezintă episoade de dispnee sau exacerbări ale afecțiunii bronșitice sub terapie cu bronhodilatatoare cu acțiune scurtă și pentru care $FEV1 \geq 50\%$ din valoarea normală prognozată se recomandă administrarea de bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune sau de antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune
 - pentru pacienții cu BPOC stabil, care prezintă episoade de dispnee sau exacerbări ale afecțiunii bronșitice sub terapie cu bronhodilatatoare cu acțiune scurtă și pentru care $FEV1 < 50\%$ din valoarea normală prognozată, există și alte opțiuni terapeutice: combinația dintre un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid sau dintre un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune
 - pentru pacienții cu BPOC stabil, care prezintă episoade de dispnee sau exacerbări ale afecțiunii bronșitice sub terapie de întreținere cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune și pentru care $FEV1 \geq 50\%$ din valoarea normală prognozată, există și altă opțiune terapeutică: combinația dintre un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune (dacă corticosteroidul nu poate fi administrat).



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

Din categoria combinațiilor dintre un corticosteroid și un beta2 agonist cu durată lungă de acțiune destinate tratării BPOC sunt recomandate de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) 4 medicamente:

- combinația dintre beclometazonă și formoterol 100/6 mcg (Foster)
- combinația dintre budesonidă și formoterol 200/6mcg și 400/12mcg (Symbicort Turbohaler)
- combinația dintre fluticazonă furoat și vilanterol 92/22mcg (Relvar Ellipta)
- combinația dintre propionat de fluticazonă și salmeterol 500/50mcg (Seretide Accuhaler).

Dintre acestea, conform estimărilor experților britanici, terapia cu cel mai mic preț este reprezentată de combinația dintre fluticazonă furoat și vilanterol, iar terapia cu prețul maxim este reprezentată de combinația dintre propionat de fluticazonă și salmeterol.

SMC

În data de 7 iulie 2014, pe site-ul Consorțiului Scoțian al Medicamentelor a fost publicat avizul favorabil rambursării combinației (beclometasonum+formoterolum) pentru utilizare în tratamentul simptomatic al pacienților cu BPOC severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbări repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune [4].

2.3.IQWIG/GB-A

Autoritățile de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, respectiv Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate și Comitetul Federal, nu au publicat pe site-urile oficiale rapoartele de evaluare a combinației (beclometasonum+formoterolum) în bronhopneumopatia obstructivă cronică.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere, combinația (beclometasonum+formoterolum) este rambursată în 25 de țări membre UE, în procente diferite.

Astfel,

- pentru Austria, Bulgaria, Cipru, Danemarca, Estonia, Germania, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovenia, Suedia și Croația - nivelul de compensare este 100%
- pentru Spania nivelul de compensare este 95%
- pentru Ungaria nivelul de compensare este 90%
- pentru Slovacia nivelul de compensare este 86,8%
- pentru Belgia și Grecia nivelul de compensare este 75%
- pentru Republica Cehă nivelul de compensare este 78%
- pentru Finlanda și Franța nivelul de compensare este 65%.



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

Solicitantul a depus declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind rambursarea combinației (beclometasonum+formoterolum) în cele 25 de țări membre UE.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL BPOC

Conform ghidului din 2016 intitulat „*Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*”, combinația dintre un corticosteroid inhalator și un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune, s-a dovedit a prezenta o eficacitate superioară monoterapiei cu un corticosteroid inhalator sau cu un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune, pentru pacienții cu forme moderate până la foarte severe de BPOC [5].

Rezultatele unui studiu clinic amplu au evidențiat că prin utilizarea combinației cu administrare inhalatorie corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune nu este redusă semnificativ statistic rata de mortalitate a pacienților cu BPOC, însă unele metaanalize au demonstrat contrariul.

Combinația dintre un corticosteroid inhalator și un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune reprezintă terapia de primă intenție pentru pacienții cu BPOC din grupurile C și D.

Pacienții din grupul C-prezintă risc înalt și puține simptome:

- GOLD 3 sau GOLD 4 (clasificare spirometrică)
- ≥ 2 exacerbări per an sau ≥ 1 exacerbare cu spitalizare pentru acutizarea bronșică
- scorul testului CAT (*COPD Assessment Test*) < 10 sau mMRC (*Modified British Medical Research Council Questionnaire*) de grad 0-1.

Pacienții din grupul D-prezintă risc înalt și mai multe simptome:

- GOLD 3 sau GOLD 4 (clasificare spirometrică)
- ≥ 2 exacerbări per an sau ≥ 1 exacerbare cu spitalizare pentru acutizarea bronșică
- scorul testului CAT ≥ 10 sau mMRC de grad ≥ 2 .

Clasificarea severității obstrucției din BPOC (la pacienții cu $FEV_1/FVC < 0,70$) este următoarea:

1. GOLD 1: mică, $FEV_1 \geq 80\%$ din valoarea din valoarea normală prognozată
2. GOLD 2: moderată, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ din valoarea din valoarea normală prognozată
3. GOLD 3: severă, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ din valoarea din valoarea normală prognozată
4. GOLD 4: foarte severă, $FEV_1 < 30\%$ din valoarea din valoarea normală prognozată

Testul de evaluare a BPOC (CAT) cuantifică impactului afecțiunii asupra statusului pulmonar prin 8 elemente: tuse, spută, constricție toracică, dispnee, activitate, încredere, somn, energie.

Punctajul obținut variază între 0 la 40. Cu cât scorul este mai mare, cu atât sănătatea pacientului este mai precară.





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 1: Semnificația scorului CAT*

Scor CAT	Nivel	Impact Clinic	Managment Posibil
>30	Foarte înalt	Condiția îi oprește să facă ceea ce își propun în activitățile zilnice și niciodată nu pot spune că au zile bune. Chiar și un duș durează mai mult decât de obicei. Nu se pot deplasa în afara casei, iar treburile gospodărești sunt extrem de greu de realizat, uneori nu se pot deplasa de la pat la scaun, având senzația de invaliditate.	Condiția pacientului s-ar putea îmbunătăți, însă au mare nevoie de îndrumarea unui specialist.
>20	Înalt	BPOC îi oprește să facă aproape toate activitățile dorite. Dispneea apare chiar și la cele mai mici lucruri realizate în jurul casei sau chiar când vorbesc. Tusea îi obosește și constricția toracică le perturbă somnul în majoritatea nopților. Exercițiile fizice nu li se par sigure și aproape toate activitățile presupun un efort foarte mare. Sunt anxioși, le este teamă și situația lor pulmonară îi depășește.	Se adaugă: - tratament farmacologic adecvat; - adresarea la clinicile de reabilitare respiratorie; - managmentul corect al exacerbărilor pentru a minimaliza efectele
10-20	Mediu	BPOC este una dintre cele mai importante afecțiuni ale pacientului. Doar câteva zile pe săptămână sunt bune, dar tusea sau sputa din majoritatea zilelor le determină una sau două exacerbări pe an. Dispneea este prezentă în majoritatea zilelor și în multe dimineți se trezesc cu constricție toracică sau wheezing. Dispneea se înrăutățește când urcă un etaj, iar treburile casnice sunt realizate foarte încet, cu pauze dese.	Pacienților li se poate îmbunătăți condiția printr-un management corect al afecțiunii. Tratament conform ghidurilor. Reevaluare periodică. Reabilitare respiratorie Managmentul corect al exacerbărilor. Controlul factorilor de risc-dacă pacientul încă fumează.
<10	Scăzut	Majoritatea zilelor sunt bune, dar BPOC creează unele probleme și oprește pacienții de la câteva activități obișnuite. Tușesc câteva zile pe săptămână și dispneea apare la activități fizice intense sau la ridicarea de greutate, cât și la mers pe un deal sau la urcatul scărilor. Obosesc repede.	Sistarea fumatului. Vaccinare anuală. Reducerea factorilor de risc pentru apariția exacerbărilor. Evaluare clinică cu terapie adecvată.

*conform art. publicat în rev. *Pneumologia*, vol 61, nr.4, 2012, CAT- COPD ASSESSMENT TEST (Testul de evaluare a BPOC)

Scala Medical Research Council modificată (mMRC) evaluează gradul de dispnee al pacienților cu BPOC și are 5 grade (conform art. publicat în rev. *Pneumologia*, vol 61, nr.3, 2012, *Relevanța testului de mers de 6 minute și a dispneei măsurate pe scala mMRC în evaluarea BPOC*):

- gradul 0: fără dispnee în afară de efort intens;
- gradul 1: dispnee la mers susținut sau mers în urcuș;
- gradul 2: dispneea împiedică mersul în același ritm cu un individ de aceeași vârstă sau impune opriri pe teren plat;
- gradul 3: dispnee importantă, se oprește după mai puțin de 100 m;
- gradul 4: dispnee la îmbrăcat sau care împiedică părăsirea domiciliului.



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 tratamentul pacienților cu BPOC sunt utilizate diverse combinații dintre un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid. În tabelul următor sunt prezentate aceste terapii:

Tabel 2: Medicamente utilizate în BPOC

Combinatii dintre un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune și un corticosteroid	Doze recomandate
Formoterol/beclometasonă	6/100 (MDI & DPI)
Formoterol/budesonidă	4.5/160 (MDI)
Formoterol/budesonidă	9/320 (DPI)
Formoterol/mometasonă	10/200, 10/400 (MDI)
Salmeterol/Fluticasonă	50/100, 250, 500 (DPI)
Vilanterol/Fluticasonă furoat	25/100 (DPI)

Recomandările terapeutice prevăzute de ghidul pentru managementul BPOC pentru pacienții din grupurile C și D sunt:

- pentru pacienții din grupul C:

1. tratament de linia I:

- combinația corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune
- anticolinergic cu durată lungă de acțiune

2. tratament de linia II:

- asocierea dintre un anticolinergic cu durată lungă de acțiune și beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune,
- asocierea dintre un anticolinergic cu durată lungă de acțiune și un inhibitor de fosfodiesterază 4
- asocierea dintre un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune și un inhibitor de fosfodiesterază 4

3. tratament de linia III:

- beta 2 agonist cu durată scurtă de acțiune
- anticolinergic cu durată scurtă de acțiune
- beta 2 agonist cu durată scurtă de acțiune+ anticolinergic cu durată scurtă de acțiune
- teofilină.

- pentru pacienții din grupul D:

1. tratament de linia I:

- combinația corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune
- anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- combinația corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune asociată cu un anticolinergic cu durată lungă de acțiune



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. *tratament de linia II:*

- combinația corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune asociată cu anticolinergic cu durată lungă de acțiune
- combinația corticosteroid + beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune asociată cu inhibitor de fosfodiesterază 4
- anticolinergic cu durată lungă de acțiune asociat cu beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune
- anticolinergic cu durată lungă de acțiune asociat cu un inhibitor de fosfodiesterază 4

3. *tratament de linia III:*

- carbocisteină
- N acetil cisteină
- beta 2 agonist cu durată scurtă de acțiune
- anticolinergic cu durată scurtă de acțiune
- beta 2 agonist cu durată scurtă de acțiune+ anticolinergic cu durată scurtă de acțiune
- teofilină.

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIILOR

Solicitantul a propus un singur comparator pentru combinația beclometasonum și formoterolum: combinația budesonidum și formoterolum (Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5micrograme și Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9micrograme). Acest comparator se regăsește în 720/2008, actualizat la 23.10.2015, are aceeași proprietăți farmacodinamice, aceeași indicație terapeutică cu medicamentul Foster și se adresează aceluiași segment populațional. Prin urmare comparatorul ales de solicitant respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 860/2014, modificat și completat prin O.M.S. 387/2015.

Considerăm că nu există alt comparator potrivit pentru combinația beclometazonă și formoterol care să respecte prevederile legale.

Costul terapiei anuale cu Foster este 1728.64 Ron (216.08 X 12/1,5).

Combinația budesonidum și formoterolum

Conform CaNaMed ediția din aprilie 2016,

- medicamentul Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5micrograme este condiționat în cutie x 1 recipient multidoză x 60 doze prevăzut cu dispozitiv de administrare și dispozitiv indicator al numărului de doze și are un preț maximal cu TVA de 91.26 Ron
- medicamentul Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme este condiționat în cutie x 1 recipient multidoză x 60 doze prevăzut cu dispozitiv de administrare și dispozitiv indicator al numărului de doze și are un preț maximal cu TVA de 163.79 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 Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5micrograme doza recomandată este de 2 inhalatii, de două ori pe zi.

Costul terapiei anuale cu Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5micrograme este 2190.24 Ron (91.26 x2x12).

Comparând costul anual al terapiei combinate beclometazonă și formoterol (1728.64 RON) cu cel al terapiei combinate budesonidum și formoterolum 160 micrograme/4,5micrograme (2190.24 RON) se observă că prețul anual al combinației evaluate produce un impact bugetar negativ de 21,1%.

Conform RCP-ului Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme doza recomandată este de 1 inhalatie, de două ori pe zi.

Costul terapiei anuale cu Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme este 1965.48 Ron (163.79 x12).

Comparând costul anual al terapiei combinate beclometazonă și formoterol (1728.64 RON) cu cel al terapiei combinate budesonidum și formoterolum 320 micrograme/9 micrograme (1965.48 RON) se observă că prețul anual al combinației evaluate produce un impact bugetar negativ de 12%.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – beneficiu terapeutic moderat	7	22
1.2. NICE– nu a fost publicat raportul de evaluare privind rambursarea SMC –recomandă rambursarea	15	
1.3 IQWiG/ GB-A – nu a fost publicat raportul de evaluare	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –25 țări	25	25
3. Costurile terapiilor	30	30
TOTAL PUNCTAJ	77 puncte	

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, modificat și completat prin O.M.S.387/2015, medicamentul cu DCI Combinații (beclometasonum+formoterolum) 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.



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

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Combinații (beclometasonum+formoterolum) în indicația: *„tratamentul simptomatic al pacienților cu bronhopneumopatie cronică obstructivă severă (VEMS < 50 % din valoarea normală prezisă) și antecedente de exacerbari repetate la pacienți care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune,,*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul caracteristicilor produsului FOSTER 100/6 micrograme pe doză soluție de inhalat presurizată, http://www.anm.ro/ / RCP/rcp_4092_20.12.11.pdf?s_den_com=foster&s_dci=&s_firm_tar_d=&s_forma_farm=&s_cod_atc=&s_cim=&anmPageSize=&ID=13404
2. Commission de la Transparence, INNOVAIR-Formodual _17122014_Avis_CT13768, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13768_INNOVAIR_FORMODUAL_PIC_EI_BPCO_Avis2_CT13768.pdf
3. NICE advice, Chronic obstructive pulmonary disease: beclometasone/formoterol (Fostair), ESNM 47, <https://www.nice.org.uk/guidance/esnm47/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-beclometasoneformoterol-fostair-1502680989328837>
4. Scottish Medicines Consortium, beclometasone dipropionate and formoterol fumarate dihydrate metered, dose inhaler 100microgram / 6microgram (Fostair®), No: 976/14, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/beclometasone_dipropionate_Fostair_Abbreviated_FINAL_June_2_014_for_website.pdf
5. Marc Decramer, MD, et. Al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2016

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu