



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 (TIOTROPIUM+OLODATEROLUM)

INDICAȚIA

TRATAMENT BRONHODILATATOR DE ÎNTREȚINERE, CU ROL DE AMELIORARE A SIMPTOMELOR LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Data depunerii dosarului	31.08.2016
Numărul dosarului	31198

PUNCTAJ: 92

---

---



**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: Combinații (Tiotropium+Olodaterolum)
- 1.2. DC: SPIOLTO RESPIMAT 2,5 micrograme/2,5 micrograme soluție pentru inhalat
- 1.3 Cod ATC: R03AL06
- 1.4. Data eliberării APP: 25.06.2016
- 1.5. Deținătorul APP: Boehringer Ingelheim International GmbH - Germania
- 1.6. Tip DCI: nou
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Soluție pentru inhalat
Concentrații	2,5 mcg/2,5 mcg
Calea de administrare	inhalatorie
Mărimea ambalajului (pentru ambele concentrații)	Cutie cu ambalaj unic format dintr-un inhalator Respimat si un cartus care furnizează 60 pufuri soluție pentru inhalat (30 doze terapeutice)

### 1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	268,88 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	8,96 lei

### 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă, maximă și medie	Durata medie a tratamentului conform RCP
Spiolto Respimat este utilizat ca tratament bronhodilatator de întreținere, cu rol de ameliorare a simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC)	Doza recomandată pentru pacienții adulți este 5 micrograme de tiotropiu și 5 micrograme olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră	Tratament cronic

**Vârșnici:** Nu este necesară modificarea dozei de Spiolto Respimat administrată la adulți.

**Insuficiență hepatică și insuficiență renală:** Pacienții cu insuficiență hepatică respectiv insuficiență renală ușoară și moderată, pot utiliza doza recomandată de Spiolto Respimat. Nu sunt disponibile date privind utilizarea olodaterol în insuficiența hepatică severă. Experiența privind utilizarea olodaterol la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată.

**Copii și adolescenți:** Nu există date relevante privind utilizarea Spiolto Respimat la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani).

WHO/ATC: - nu a fost stabilită doza zilnică recomandată (DDD).





## 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 Spiolto Respimat a fost evaluat de autoritățile competente din Franța și a obținut aviz pozitiv pentru rambursare în 7 septembrie 2016 [2].

Potrivit recomandărilor Societății Franceze de Pneumologie [3], în terapia BPOC se urmăresc 4 obiective:

- reducerea factorilor de risc (mai ales a fumatului) pentru împiedicarea progresiei obstrucției bronșice și întârzierea insuficienței respiratorii;
- evaluarea și monitorizarea bolii;
- managementul BPOC stabil;
- managementul exacerbărilor.

Tratamentul farmacologic în BPOC stabil se face în funcție de stadiul, severitatea și răspunsul la tratament și vizează:

- prevenirea și controlul simptomelor,
- reducerea frecvenței și severității exacerbărilor,
- ameliorarea calității vieții,
- îmbunătățirea toleranței la efort.

Opțiunile terapeutice în BPOC sunt medicamentele bronhodilatatoare inhalatorii care prezintă acțiune pe termen lung, agoniști beta2-adrenergici (LABA-formoterol, salmeterol, indacaterolul, olodaterol) sau anticolinergici (LAMA- tiotropium, glicopiriniu, umeclidinium). Combinația dintre aceste două clase de bronhodilatatoare poate fi propusă dacă răspunsul simptomatic este insuficient.

Datele privind eficacitatea clinică și siguranța au fost obținute din 5 studii clinice:

- ◆ 2 studii pivot desfășurate pe o perioadă de 52 săptămâni în care s-a administrat într-un brat combinația tiotropium/olodaterol (TIO/OLO) iar în celălalt braț olodaterol (studiul 1237.5, TONADO 1) respectiv tiotropium (studiul 1237.6, TONADO 2) în monoterapie,
- ◆ 2 studii cu durată de 12 săptămâni în care terapia cu TIO/OLO a fost comparată cu placebo (studiile 1237.25 și 1237.26),
- ◆ un studiu pentru evaluarea toleranței la efort timp de 12 săptămâni (1237.15).

În raport sunt amintite și alte 4 studii de fază III care nu au fost analizate datorită duratei lor foarte scurte (6 săptămâni).

Au fost realizate 3 metaanalize prin compararea indirectă a tratamentului:

- TIO/OLO față de monoterapia cu OLO respectiv TIO,
  - TIO/OLO versus combinația (indacaterol-LABA + glicopiriniu-LAMA = Ultibro Breezhaler),
  - o metaanaliză bayesiană în rețea pentru compararea TIO/OLO cu alte combinații de 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

**Studiile clinice TONADO 1 și 2** multicentrice, randomizate, dublu-orb cu grupuri paralele și o durată de 52 săptămâni au fost realizate în vederea demonstrării superiorității combinației TIO/OLO comparativ cu OLO și TIO administrate în monoterapie pacienților adulți cu vârsta  $\geq 40$  ani diagnosticați cu BPOC.

Criterii de includere:

- BPOC + obstrucție bronșică moderată până la foarte severă,
- $\geq 40$  ani,
- foști fumători de cel puțin 10 pachete pe an,
- raport VEMS (FEV-volum expirator forțat)/FVC (capacitatea vitală forțată) post-salbutamol  $< 0,70$  și VEMS post-salbutamol  $< 80\%$  din valoarea teoretică.

Pacienții au fost randomizați în 5 grupuri: TIO/OLO 2,5/5 $\mu$ g, TIO/OLO 5/5 $\mu$ g, OLO 5 $\mu$ g, TIO 2,5 $\mu$ g, TIO 5 $\mu$ g.

Obiectivele principale evaluate după 24 săptămâni de tratament au fost:

- FEV ASC<sub>0-3 ore</sub> post-doză,
- FEV residual definit ca media VEMS obținut cu 23 și 24 ore după administrarea dozei din ziua precedentă,
- calitatea vieții estimată conform chestionarului Saint-George (QSG).

Rezultatele prezentate corespund brațelor tratate cu 5  $\mu$ g TIO sau OLO (doza autorizată pentru punerea pe piață).

Cei 5162 pacienți înrolați în studiu au fost randomizați astfel: 2624 în studiul TONADO 1 și 2538 în TONADO 2. Dintre aceștia 794 (15%) pacienți din grupul TIO/OLO 5/5  $\mu$ g, 16% (TIO 5  $\mu$ g) respectiv 19% (OLO 5  $\mu$ g) au întrerupt tratamentul, majoritatea din cauza efectelor nedorite (8% în grupul TIO/OLO 5/5 $\mu$ g, 9% în grupul TIO 5  $\mu$ g, 11% în grupul OLO 5 $\mu$ g).

Media vârstei a fost 64 ani. 50% au fost diagnosticați cu BPOC moderat, 38% BPOC sever și 11% BPOC foarte sever conform clasificării GOLD și un VEMS mediu post-salbutamol de 1,37 L corespunzător la 50% din valoarea teoretică. 47% dintre pacienți au primit corticosteroizi inhalatori iar 43% prezentau exacerbări în anul precedent.

După 24 de săptămâni au fost evaluate rata VEMS post-doză și valoarea VEMS reziduală pentru asocierea TIO/OLO 5/5 $\mu$ g comparativ cu OLO respectiv TIO în funcție de ASC pentru VEMS 0-3 ore respectiv OLO și TIO în monoterapie. S-au obținut următoarele rezultate:

- pentru analiza combinată:
  - +110 ml versus TIO (IC95% [0,093;0,127],  $p < 0,0001$ ); +262 ml TIOC/OLO vs +152 ml TIO,
  - +128 ml vs OLO (IC95% [0,111;0,144],  $p < 0,0001$ ); +262 ml TIOC/OLO vs +134 ml OLO,
- pentru VEMS rezidual:
  - +60 ml versus TIO (IC95% [0,043;0,077],  $p < 0,0001$ ); +140 ml TIOC/OLO vs +80 ml TIO,
  - +85 ml vs OLO (IC95% [0,062;0,102],  $p < 0,0001$ ); +140 ml TIOC/OLO vs +55 ml OLO.



## 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

- 
- calitatea vieții (criteriul principal al analizei combinate): diferența dintre scorul total QSG pentru combinația TIO/OLO a fost -1,69 puncte versus OLO ( $p=0,0022$ ) și -1,23 puncte ( $p=0,0252$ ) versus TIO.

Rezultatele analizei obiectivelor secundare la 24 săptămâni au fost:

- ◆ dispneea evaluată prin scorul simptomelor TDI a fost diminuată statistic semnificativ în grupul TIO/OLO 5/5 $\mu$ g comparativ cu OLO respectiv TIO administrate în monoterapie - TIO/OLO 5/5 $\mu$ g vs TIO: 0,36 [0,09;0,62] și TIO/OLO 5/5 $\mu$ g vs OLO: 0,42 [0,15;0,68],
- ◆ procentul respondenților la scorul TDI (ameliorarea dispneei în raport cu valoarea inițială  $\geq 1$ ) a fost de 55% în grupul TIO/OLO vs 51% TIO (diferență nesemnificativă) respectiv 48% OLO ( $p=0,003$ ),
- ◆ proporția pacienților la care scorurile totale QSG s-au redus față de valoarea inițială  $\geq 4$  unități a fost mai mare în brațul TIO/OLO (57%) comparativ cu OLO (45%) sau TIO (49%),
- ◆ utilizarea mediei săptămânale a tratamentului de salvare la 24 săptămâni a fost semnificativ mai mică în brațul TIO/OLO unde au fost raportate 1928 bufeuri/zi comparativ cu 2411 bufeuri/zi în brațul OLO respectiv 2575 în brațul TIO (TIO/OLO vs OLO: - 0,483 bufeuri/zi, IC95% [-0,717;-0,248]; TIO/OLO vs TIO: - 0,647 bufeuri/zi, IC95% [-0,880;-0,415]).

#### Studiile clinice TIO/OLO vs placebo + TIO (braț controlat activ)

Aceste două studii (1237.25 sau OTEMTO 1 și 1237.26 sau OTEMTO 2) prezintă o metodologie comună: studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb cu grupuri paralele, desfășurate timp de 12 săptămâni. Obiectivul acestor studii a fost evaluarea eficacității și toleranței TIO/OLO comparativ cu placebo la pacienții adulți de vârstă  $\geq 40$  de ani diagnosticați cu BPOC.

Criterii de includere:

- pacienți diagnosticați cu BPOC care prezintă obstrucție bronșică moderată până la severă,
- $\geq 40$  ani,
- foști fumători de cel puțin 10 pachete pe an,
- raport VEMS (FEV-volum expirator forțat)/FVC (capacitatea vitală forțată) post-salbutamol  $< 0,70$  și  $30\% \leq \text{VEMS post-salbutamol} < 80\%$  din valoarea teoretică

Pacienții au fost randomizați în 5 grupuri: TIO/OLO 2,5/5 $\mu$ g, TIO/OLO 5/5 $\mu$ g, TIO 5 $\mu$ g, TIO 2,5 $\mu$ g, placebo. Obiectivele evaluate după 12 săptămâni de tratament au fost:

- FEV ASC<sub>0-3 ore</sub> post-doză,
- FEV rezidual,
- calitatea vieții estimată prin scorul QSG.

Au fost prezentate doar rezultatele grupurilor care au primit doze de 5  $\mu$ g de TIO sau OLO.

811 pacienți au fost randomizați în studiul clinic 1237.25 și 800 în 1237.26. Media vârstei a fost 65 ani iar perioada de la diagnosticarea BPOC a fost în medie, 8 ani. 38% respectiv 37% dintre cazuri au fost tratați cu corticosteroizi inhalatorii și 23-25% au raportat exacerbarea BPOC în anul precedent.

---

---



## 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

TIO/OLO 5/5 $\mu$ g a prezentat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în termeni de FEV ASC<sub>0-3 ore</sub> post-doză(+331 ml; p<0,0001) și FEV rezidual (+162 ml; p<0,0001) în studiul 1237.25. Eficacitatea superioară a fost confirmată și în studiul 1237.26: FEV ASC<sub>0-3ore</sub> +299ml (p<0,0001) și FEV rezidual + 166 ml, p<0,0001.

Scorul QSG a fost ameliorat în grupul TIO/OLO 5/5 $\mu$ g comparativ cu placebo: -4,67  $\pm$  0,71 puncte (în urma analizei combinate).

În ambele studii TIO/OLO 5/5 $\mu$ g s-a dovedit superior față de TIO după criteriul FEV ASC<sub>0-3 ore</sub> post-doză (+ 111 ml, p<0,0001 în studiul 1237.25 și + 105 ml, p<0,0001 în 1237.26). Referitor la FEV rezidual diferența dintre TIO/OLO și TIO nu a fost statistic semnificativă în primul studiu și a fost considerată moderată în al doilea (+40 ml, p=0,039). În analiza combinată ameliorarea scorului QSG a fost de -2,10  $\pm$  0,70 puncte pentru TIO/OLO față de TIO (p=0,003).

#### **Eficacitatea TIO/OLO comparativ cu placebo asupra toleranței la efort**

A fost analizat studiul clinic 1237.17 (TORRACTO) multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele care s-a desfășurat timp de 12 săptămâni. Obiectivul a fost evaluarea efectului TIO/OLO asupra toleranței la efort a pacienților diagnosticați cu BPOC. Criteriile de includere au fost identice cu cele prezentate în studiile 1237.25/26.

Obiectivul principal, duranța la efort, a fost măsurat cu un ergometru (CWRCE) după 12 săptămâni de tratament. Pacienții au fost randomizați în 3 grupuri: TIO/OLO 2,5/5 $\mu$ g, TIO/OLO 5/5 $\mu$ g și placebo. 385 pacienți cu vârsta medie 62 de ani, diagnosticați cu BPOC de 8 ani (în medie) au fost incluși în studiu. După 12 săptămâni de tratament TIO/OLO s-a dovedit superior comparativ cu placebo dar diferența observată a fost modestă (media ajustată=1,138, p=0,0209).

#### **Comparații indirecte**

##### **TIO/OLO versus asocierea liberă TIO+OLO**

Obiectivul meta-analizei a fost compararea eficacității asocierii fixe TIO/OLO cu efectul asocierii componentelor. Au fost analizate studii clinice în care comparatorul a fost TIO în monoterapie. S-a urmărit evaluarea funcției respiratorii evaluată la 12 săptămâni prin FEV ASC<sub>0-3 ore</sub> post-doză. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul următor.





**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 Rezultatele comparației indirecte între combinația TIO/OLO și asocierea liberă TIO, OLO

	12 săptămâni	24 săptămâni	48/52 săptămâni
<b>FEV ASC<sub>0-3</sub> ore post-doză</b>	Δ intergrup=0,007 IC 95% [-0,019;0,033]		
<b>FEV rezidual</b>	Δ intergrup=0,008 p=0,21	Δ intergrup=0,008 p=0,47	Δ intergrup=0,02 p=0,37
<b>Scor total QSG</b>	Δ intergrup=0,821 p=0,38	Δ intergrup=0,296 p=0,38	
<b>Nr. pulverizări pe zi de tratament de salvare</b>	Δ intergrup=0,026 p=0,1	Δ intergrup=0,380 p=0,17	
<b>Scor total TDI</b>		Δ intergrup=-0,374 p=0,17	
<b>Nr. respondenți conform scorului QSG (scor total ≥4 unități)</b>		RR=0,788, p=1,00 RD=0,521, p=0,89	

**TIO/OLO versus combinația fixă indacaterolum + glicopirionium**

În vederea estimării eficacității combinației TIO/OLO cu a combinației fixe INDA/GLY (Ultibro Breezhaler) au fost analizate 5 studii clinice (TONADO 1, 2 și 3 studii clinice cu INDA/GLY). Obiectivul principal urmărit a fost evaluarea funcției respiratorii la 12 săptămâni (FEV ASC<sub>0-3</sub> ore post-doză).

Nu a fost observată o diferență statistic semnificativă între cele două combinații fixe în ceea ce privește FEV rezidual, calitatea vieții și dispneea.

Tabel II Rezultatele comparației indirecte între combinațiile TIO/OLO și INDA/GLY

	12 săptămâni	24 săptămâni	48/52 săptămâni
<b>VEMS rezidual</b>	Δ intergrup=-0,01 (-0,04;0,02)	Δ intergrup= 0,68 (-1,52;2,88)	Δ intergrup=0,01 (-0,04;0,04)
<b>Scor total QSG</b>		Δ intergrup=0,296 p=0,38	
<b>Nr. respondenți conform scorului QSG (scor total ≥ 4 unități)</b>	Δ intergrup=0,026 p=0,1	RR=1,05 (0,95;1,17)	
<b>Scor total TDI</b>		Δ intergrup=-0,15 (-0,69;0,39)	
<b>Nr. respondenți conform scorului TDI</b>		RR=0,95 (0,84; 1,08)	
<b>Rata exacerbărilor, evenimente per pacient per an</b>		RR=1,07 (0,88; 1,29)	
<b>Rata exacerbărilor moderate până la severe, evenimente per pacient per an</b>		RR=1,03 (0,83; 1,27)	
<b>Rata exacerbărilor severe, evenimente per pacient per an TIO/OLO vs. INDA/GLY</b>		RR=0,98 (0,58; 1,66)	
<b>Întârzierea (zile) de la prima exacerbare severă, rata de hazard (IC95%) TIO/OLO vs. INDA/GLY</b>		HR=1,13 (0,69; 1,84)	





## 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

#### TIO/OLO versus combinații sau asocieri LABA și LAMA

Obiectivul meta-analizei bayesiene în rețea a fost compararea eficacității combinației TIO/OLO cu INDA/GLY (Ultibro Breezhaler), formoterol+aclidinium (Brimica Genuair), vilanterol+umeclidinium (Anoro Ellypta). În analiză au fost incluse 145 studii evaluate în funcție de următoarele criterii: FEV rezidual, scorul TDI, calitatea vieții QSG, exacerbările în săptămânile 24/26 și 48/52. Rezultatele nu au demonstrat diferențe semnificative privind eficacitatea.

Dintre cei 5162 pacienți tratați în studiile pivot, 74% au raportat un eveniment nedorit. 7% pacienți din grupul TIO/OLO au întrerupt tratamentul ca rezultat al evenimentelor nedorite, comparativ cu 10% în grupul OLO și 9% în grupul TIO. Cele mai frecvente reacții adverse au fost exacerbarea BPOC (33% din cazuri), rinofaringită (12%), tuse (4%) și dispnee (4%) fără a fi observată o diferență între grupurile de tratament. 45% dintre pacienții înrolați în studiile 1237.25/26 (versus placebo) au raportat un eveniment nedorit. Reacțiile adverse au fost cele enumerate anterior.

Tabel III – Prezentarea rezultatelor obținute

Nr. studii, durata, comparator (nr. pac. înrolați)	2 studii, 52 săptămâni vs. tiotropium sau olodaterol (5162) 2 studii, 12 săptămâni vs. placebo (1611) un studiu, 12 săptămâni – evaluarea toleranței la efort (385)	
Funcția respiratorie	FEV post-doză la 24 săpt. (2 studii) +110 ml, p<0,0001 TIO/OLO vs TIO +128 ml, p<0,0001 TIO/OLO vs OLO	FEV rezidual statistic semnificativ dar<100 ml +60 ml, p<0,0001 TIO/OLO vs TIO +85 ml, p<0,0001 TIO/OLO vs OLO
	A fost demonstrată superioritatea TIO/OLO asupra funcției respiratorii la 12 săptămâni comparativ cu placebo (2 studii): FEV rezidual: + 162 ml și + 166 ml, p<0,0001	
	3 meta-analize de comparare indirectă nu au demonstrat eficacitatea TIO/OLO comparativ cu TIO sau OLO respectiv combinațiile LABA+LAMA	
Simptome	TDI după 24 săpt.=55% pentru grupul TIO/OLO vs. 51% TIO și 48% OLO (p=0,003). Diferențele nu au fost considerate clinic relevante	
Calitatea vieții	TIO/OLO a fost statistic superior față de TIO și OLO în monoterapie conform scorului QSG, dar diferențele observate au fost mici (1,2 -1,7 puncte între grupuri) 57% dintre pacienții care au primit TIO/OLO comparativ cu 45% (OLO) și 49% (TIO)	
Reacții adverse	Profilele de toleranță pentru TIO și OLO sunt cunoscute. Reacțiile adverse raporate au fost mai puțin frecvente și au vizat agravarea BPOC, tuse, dispnee etc.	
Din lipsa datelor care să arate eficacitatea superioară în ceea ce privește FEV rezidual, dispneea, reducerea exacerbărilor și calitatea vieții comparativ cu un LABA sau LAMA (în monoterapie), Comisia de Transparență a evaluat utilitatea clinică a Spiolto Respimat ca fiind redusă		





## 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 raport se precizează că Spiolto Respimat este un medicament administrat ca tratament de linia a doua la pacienții diagnosticați cu BPOC moderat până la sever dacă a fost obținut un răspuns insuficient după administrarea unui bronhodilatator cu durată lungă de acțiune utilizat în monoterapie.

BPOC reprezintă o problemă de sănătate publică în principal datorită frecvenței sale, patologiilor asociate, mortalității și implicațiilor economice. BPOC nu a putut fi vindecat folosind tratamentele existente. Spiolto Respimat este o combinație nouă de LABA+LAMA care, conform rezultatelor obținute din studii clinice **nu aduce un beneficiu semnificativ pentru sănătatea publică**.

Comisia de Transparență a considerat beneficiul terapeutic prezentat de combinația (tiotropium+olodaterolum) ca fiind **moderat** și a emis aviz favorabil includerii în lista medicamentelor rambursabile în sistemul de asigurări sociale în categoria de compensare 30%. Spiolto Respimat nu prezintă beneficiu terapeutic adițional în BPOC.

## 2.2 NICE/SMC

Autoritatea competentă din Marea Britanie a publicat, în mai 2016 pe site-ul oficial, un rezumat al datelor privind eficacitatea și siguranța (ESNM72) [4]. În document se specifică că față de componentele sale, combinația tiotropium+olodaterol poate determina o ameliorare semnificativă statistică a simptomatologiei; cu toate acestea **relevanța clinică** a medicamentului este **incertă**.

Nu au fost publicate studii clinice în care eficacitatea și siguranța asocierii fixe (tiotropium+olodaterolum) să fie analizată comparativ cu a altor combinații de medicamente administrate inhalator LAMA (antagoniști muscarinici cu durată lungă acțiune) + LABA (agoniști  $\beta_2$  cu durată lungă de acțiune) sau tratament combinat cu tiotropium + LABA inhalator.

Din punct de vedere al eficacității s-au obținut următoarele valori:

- rata FEV<sub>1</sub> de 0,071 față de 0,050 litri pentru TIO/OLO comparativ cu TIO (din 2 studii clinice randomizate desfășurate pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament, n=2624 și 2539),
- rata FEV<sub>1</sub> de 0,082 pentru TIO/OLO și 0,088 litri pentru OLO (din 2 studii clinice randomizate desfășurate pe parcursul a 24 de săptămâni de tratament, n=2624 și 2539),
- scorul SGRO (St. Georges` s Respiratory Questionnaire) TIO/OLO față de TIO (-1,233 puncte) și OLO (-1,693 puncte) în urma analizei combinate (2 studii clinice randomizate; 24 de săptămâni de tratament, n=5163).

Semnificația clinică a acestor diferențe este încă neclară.

Profilul de siguranță al componentelor combinației este bine cunoscut și nu există dovezi de reacții adverse grave când cei doi constituenți sunt combinați în inhalator.

Costul anual al tratamentului cu Spiolto Respimat este același cu al altor 3 combinații LAMA/LABA disponibile în Marea Britanie. Spiolto Respimat are un preț mai mic decât asocierea tiotropium cu alte componente LABA disponibile.



**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 IV – Rezultatele privind funcția pulmonară (Buhl et al.2015)

	TIO/OLO 5/5μg/zi	TIO/OLO 5/5μg/zi	TIO/OLO 5/5μg/zi	Analiză
<b>Funcția Pulmonară</b>				
<b>Studiul 1 randomizat</b>	n=522	n=527	n=528	
<b>Eficacitate</b>	Nr. participanților cuprinși în analiză a variat în funcție de rezultat și este specificat mai jos			
<b>Obiectiv principal Media FEV (ajustată) după 24 săpt.(litri)</b>	0.136 (n=521)	0.065 (n=520)	0.054 (n=519)	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) 0.071 (0.012) 95%CI [0,047-0,094] p<0.0001 TIO/OLO vs. OLO 0.082 (0.012) 95%CI [0,059-0,106] p<0.0001
<b>Obiectiv principal Media FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> (ajustată) după 24 săpt. (litri)</b>	0.256 (n=522)	0.139 (n=526)	0.133 (n=525)	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) 0.117 (0.012) 95%CI [0,094-0,140] p<0.0001 TIO/OLO vs. OLO 0.123 (0.012) 95%CI [0,100-0,146] p<0.0001
<b>Studiul 2 randomizat</b>	n=507	n=506	n=510	
<b>Eficacitate</b>	Nr. participanților cuprinși în analiză a variat în funcție de rezultat și este specificat mai jos			
<b>Obiectiv principal Media FEV (ajustată) după 24 săpt.(litri)</b>	0.145 (n=497)	0.96 (n=498)	0.57 (n=503)	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) 0.050 (0.013) 95%CI [0,024-0,075] p=0.0001 TIO/OLO vs. OLO 0.088 (0.013) 95%CI [0,063-0,113] p<0.0001
<b>Obiectiv principal Media FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> (ajustată) după 24 săpt. (litri)</b>	0.268 (n=502)	0.165 (n=500)	0.136 (n=507)	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) 0.103 (0.013) 95%CI [0,078-0,127] p<0.0001 TIO/OLO vs. OLO 0.123 (0.013) 95%CI [0,108-0,157] p<0.0001



**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

	Calitatea vieții și siguranță			
Randomizare	n=1029	n=1033	n=1038	
Eficacitate	n=979	n=954	n=954	
<b>Obiectiv principal</b> <b>Media SGRQ</b> <b>(ajustată), scor total</b> <b>(SE) după 24 săpt.</b>	36.674 (0.386)	37.907 (0.393)	36.674 (0.396)	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) -1.233 (0.551) 95%CI [-2.313;-0.153] p=0.0252 TIO/OLO vs. OLO -0.693 (0.553) 95%CI [-2,778;-0,608] p=0.0022
Obiective secundare și adiționale				
<b>Eficacitate</b>	Nr. participanților cuprinși în analiză a variat în funcție de rezultat și este specificat mai jos			
<b>Media (ajustată) a scorului TDI (SE) la 24 săpt.</b>	1.983 (0.095) n=992	1.627 (0.096) n=978	1.564 (0.096) n=984	TIO/OLO vs. TIO Diferența (SE) 0.356 (0.135) 95%CI [0.092;0.619] p<0.05 TIO/OLO vs. OLO 0.420 (0.135) 95%CI [0.155;0.684] p<0.005
<b>%Participanți cu cel puțin 1 exacerbare a BPOC moderată până la severă în 52 săpt</b>	27.7% n=1029	28.8% n=1033	31.9% n=1038	Rata anuală (exacerbări per pacient-ani) rata de risc (SE) TIO/OLO vs. TIO 0.92 (0.08), p=0.3631 TIO/OLO vs. OLO 0.83. (0.07) p=0.0332
<b>%Participanți cu cel puțin 1 exacerbare a BPOC severă în 52 săpt</b>	5.9% (61/1029)	4.5% (46/1033)	5.4% (56/1038)	Rata anuală (exacerbări per pacient-ani) rata de risc (SE) TIO/OLO vs. TIO 1.14 (0.24), p=0.5406 TIO/OLO vs. OLO 0.93. (0.19)



## 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

	n=1029	n=1033	n=1038	p=0.7210
<b>Siguranță</b>				Nu au fost analizate
EA (evenimente adverse) severe raportate	16.4% (169/1029)	16.7% (172/1033)	17.4% (181/1038)	
EA care determină discontinuarea terapiei	7.4% (76/1029)	9.0% (93/1033)	9.9% (103/1038)	
EA necesitând spitalizarea	14.9% (153/1029)	15.0% (155/1033)	15.6% (162/1038)	
EA fatale	1.7% (18/1029)	1.6% (17/1033)	1.3% (14/1038)	

#### Rezultate privind funcția pulmonară

În ambele studii clinice randomizate TIO/OLO a îmbunătățit semnificativ statistic valorile inițiale ale parametrilor FEV<sub>1</sub> și FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> până în săptămâna 24 comparativ cu TIO sau OLO în monoterapie [5]. Diferența medie a fost 0.071 litri pentru TIO/OLO vs. TIO (95%CI [0.047-0.094], p<0.0001) în primul studiu respectiv 0.050 (95%CI [0.024-0.075], p=0.0001) în al doilea studiu. Comparativ cu olodaterolum diferențele au fost 0.082 litri (95%CI [0.059-0.106], p<0.0001) și 0.088 litri (95%CI [0.063-0.113], p<0.0001). Valoarea minimă semnificativă clinic este considerată în general 0.100 litri dar nu a fost stabilită ca valoare de referință pentru compararea unei combinații de două bronhodilatatoare (LAMA/LABA) cu unul singur (LAMA sau LABA).

În 2016 a fost publicat în Jurnalul Internațional pentru COPD [6] un studiu încrucișat în care s-au urmărit rezultatele funcției pulmonare prin compararea TIO/OLO (în două concentrații diferite) cu fluticason propionat/salmeterol (în concentrații diferite). Au fost înrolați 229 pacienți diagnosticați cu BPOC moderat până la sever (stadiul GOLD 2 sau 3). Durata fiecărui tratament a fost de 6 săptămâni cu 3 săptămâni perioadă de eliminare, între ele.

S-a demonstrat că TIO/OLO 5/5 μg/zi a îmbunătățit statistic FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-12ore</sub> comparativ cu propionatul de fluticason/salmeterol 500/50 μg x 2/zi. Diferența față de valoarea de bază (valoarea medie ajustată) a fost 0.129 litri (95%CI [0.107-0.150], p<0.0001). O ameliorare a fost constatată și în ceea ce privește rata FEV<sub>1</sub>: 0.058 litri (95%CI [0.034-0.082], p<0.0001).

**Calitatea vieții** a fost evaluată în funcție de scorul total SGRQ obținut în cele două studii după 24 săptămâni de tratament. Diferența minimă considerată semnificativă statistic, conform recomandărilor NICE, este – 4 unități. S-au obținut:

- ◆ -1.233 (TIO/OLO vs TIO 95%CI [-2.313,-0.153], p=0.0252) și -1.693 (TIO/OLO vs OLO 95%CI [-2.778,-0.608], p=0.0022),
- ◆ 57.5% (563/979) în grupul TIO/OLO, 48.7% (465/955) în brațul TIO și 44.8% (427/954) în brațul OLO dintre subiecți au înregistrat o reducere a scorului total SGRQ ≤ 4 puncte după 24 de săptămâni.



## 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 privind calitatea vieții obținute din alte două studii clinice randomizate desfășurate pe parcursul a 12 săptămâni [7] în care scorul total SGRQ a fost determinat pentru TIO/OLO (ambele concentrații) comparativ cu TIO sau placebo au fost:

- -2.10 (95%CI [-3.47,-0.72],  $p < 0.01$ ) TIO/OLO vs. TIO (n=384),
- -4.67 (95%CI [-6.06,-3.28],  $p < 0.0001$ ) TIO/OLO vs. placebo (n=370).

**Dispneea** a fost măsurată utilizând scorul focal TDI (pentru care diferența minimă semnificativă statistic a fost de o unitate). Valorile obținute în săptămâna 24 au fost 0.356 (95%CI [0,092,0,619],  $p < 0.05$ ) TIO/OLO vs. TIO și 0.420 (95%CI [0.155,0.684],  $p < 0.005$ ) TIO/OLO vs. OLO).

Diferența medie a scorului TDI după 12 săptămâni de tratament a fost 0.59 pentru TIO/OLO (n=393 pacienți) vs. TIO (n=385 pacienți, 95%CI [0.22, 0.97],  $p < 0.01$ ) și 1.62 vs. placebo (n=370 pacienți, 95%CI [1.25, 2.00],  $p < 0.0001$ ).

Cu toate că studiile nu au avut ca obiective determinarea **exacerbărilor**, 5.9% (61/1029) dintre pacienți au raportat accentuarea BPOC după 52 de săptămâni în grupul TIO/OLO comparativ cu 4.5% (46/1033) în grupul TIO și 5,4% (56/1038) în grupul OLO. În RCP-ul produsului TIO/OLO se menționează că incidența exacerbărilor severe produse de TIO/OLO este comparabilă cu a componentelor individuale. Nu au fost puse la dispoziție date din care să se poată estima riscul de apariție a unei exacerbări severe.

**Rezistența la efort** a Spiolto Respimat a fost similară cu a altor combinații inhalatorii (LABA/LAMA).

Referitor la profilul de siguranță în raport se precizează că 74% (761/1029) dintre pacienții tratați cu TIO/OLO, 73% (757/1033) din brațul TIO și 77% (795/1038) din brațul OLO au raportat cel puțin un eveniment advers.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost probleme respiratorii, la nivelul toracelui și mediastinale:

- 39% (405/1029) din grupul TIO/OLO, 43% (441/1033)- TIO și 45% (470/1038)- OLO,
- 3.3% (34/1029) cazuri de pneumonie în brațul TIO/OLO față de 2.5% (26/1033) -TIO și 3.5% (36/1038) - OLO.

Având în vedere aspectele mai sus menționate, experții au concluzionat că **tiotropium/olodaterolum nu este potrivit pentru o evaluare tehnică** în vederea introducerii în programele de prescriere și tratament avizate de NICE.

Consortiul Scoțian al Medicamentului a acordat **aviz favorabil pentru rambursare**, prin sistemul asigurărilor sociale, combinației tiotropium/olodaterolum pentru indicația: „*tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică*” [8]



## 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

Se recomandă utilizarea medicamentului Spiolto Respimat la pacienții pentru care tratamentul cu un agent anti-muscarinic și un agonist  $\beta_2$  cu durată lungă de acțiune este potrivit.

Menționăm că raportul de evaluare nu a fost publicat pe site-ul oficial SMC.

### 2.3. IQWIG/G-BA

Potrivit art. 35a (1) din Codul social german, cartea V, Comitetul federal comun (G-BA) analizează beneficiile medicamentelor rambursabile cu substanțe active noi. G-BA a însărcinat IQWiG cu evaluarea dosarului. Evaluarea beneficiilor a fost publicată pe site-ul G-BA data de 16.11.2016.

Conform rapoartelor de evaluare [9,10], terapia comparativă adecvată pentru combinația de substanțe active tiotropiu/olodaterol utilizată ca tratament bronhodilatator de întreținere la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) este reprezentată de:

- ❖  $\beta_2$  simpatomimetice cu durată lungă de acțiune, anticolinergice (tiotropiu) cu durată lungă de acțiune sau o combinație a celor două categorii de substanțe active- pentru un grad de severitate mediu ( $50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$  valoare prezisă),
- ❖ corticosteroizi inhalatori (CSI) în situația unei severități accentuate ( $30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$  valoare prezisă, respectiv  $\text{VEMS} < 30\%$  sau insuficiență respiratorie) cu  $\geq 2$  exacerbări pe an.

Substanțele active autorizate pentru tratamentul pacienților cu BPOC:

- beta 2 simpatomimetice selective: bambuterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, salbutamol, salmeterol, terbutalină, reproterol, olodaterol,
- anticolinergice: acclidiniu, glicopirioniu, ipratropiu, tiotropium,
- corticosteroizi: beclometazonă, budesonidă, fluticazonă, metilprednisolon, prednisolon, triamcinolone,
- xantine: aminofilină, teofilină,
- inhibitori de fosfodiesterază: roflumilast.

Bronhodilatatorii inhalatori cu durată scurtă de acțiune,  $\beta_2$  simpatomimeticele selective și anticolinergicele reprezintă terapia de bază în tratamentul BPOC și sunt utilizate în toate etapele de terapie, în funcție de necesități, mai ales pentru tratarea de scurtă durată a simptomelor. Aceste substanțe nu sunt luate în considerare drept terapie comparativă exclusivă pentru combinația de bronhodilatatori tiotropiu/olodaterol administrată permanent în vederea reducerii simptomelor din tratamentul bronhodilatator de întreținere.

Xantinele au efecte bronhodilatatoare mai mici în comparație cu  $\beta_2$  simpatomimeticele și anticolinergicele. Roflumilast este indicat, alături de un tratament bronhodilatator, pentru pacienții cu BPOC gravă, bronșită cronică cu exacerbări dese în trecut. Deoarece în cazul de față este vorba doar despre o mică parte a domeniului de utilizare, Roflumilast nu poate fi luat în considerare drept terapie comparativă adecvată.



## 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 rezultatelor studiilor prospective randomizate care au indicat o eficiență comparabilă și un profil favorabil privind efectele secundare, beta 2 simpatomimeticele selective cu durată lungă de acțiune și bromura de tiotropium pot fi utilizate pentru tratamentul BPOC ca terapie comparativă adecvată.

În vederea determinării eficacității combinației TIO/OLO au fost analizate 2 studii dublu-orb, multicentrice, randomizate, controlate (TONADO 1 și TONADO 2) cu o durată de 52 de săptămâni. Ambele studii cu 5 loturi au avut un raport de randomizare de 1:1:1:1:1 (loturi: TIO/OLO (5μg/5μg), TIO/OLO (2,5 μg/5μg), TIO (5 μg), TIO (2,5 μg) și OLO (5 μg)) și au urmat un protocol identic. Studiile au avut loc în același timp și în mare parte în aceleași regiuni geografice, însă în țări diferite. Pacienții înrolați aveau cel puțin 40 de ani, diagnostic de BPOC mediu până la foarte grav (grade de severitate II până la IV potrivit GOLD) și au dovedit în cadrul anamnezei un indice 10 de pachete-an.

#### **Pacienți adulți diagnosticați cu BPOC mediu (50 % ≤ VEMS < 80 % valoare prezisă)**

Meta-analiza studiilor incluse nu a demonstrat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile tratate pentru endpoint-ul **mortalitate** totală. Nu a existat niciun semn de beneficiu suplimentar pentru TIO/OLO față de TIO. **Beneficiul adițional privind rata de supraviețuire totală nu a fost demonstrat.**

Analiza nu a indicat nicio diferență semnificativă statistic între grupurile tratate referitor la **simptomele** BPOC (TDI responder) până în săptămâna 52. Pentru femei, rezultatele au indicat un avantaj semnificativ din punct de vedere statistic (RR 1,50 [95 %-CI: 1,17; 1,91]; p = 0,001), spre deosebire de bărbați. Rezultatele acestor analize ale subgrupurilor nu au influențat rezultatul general al grupurilor tratate. **Nu a fost dovedit un beneficiu suplimentar privind ameliorarea simptomatologiei** pentru întregul grup de pacienți.

Nu a fost demonstrată nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile tratate pentru pacienții cu **exacerbări** moderate și grave după 52 de săptămâni.

În ceea ce privește **starea de sănătate**, deși există un indiciu de modificare a efectelor după caracteristica sex, **nu a fost demonstrat niciun beneficiu adițional** pentru femei sau bărbați.

Nici referitor la răspunsul obținut în urma aplicării **chestionarului St. George (SGRO)**, nu a fost demonstrată **nicio diferență statistic semnificativă** între grupuri iar **beneficiul suplimentar pentru TIO/OLO comparativ cu TIO nu a fost dovedit.**

În raportul de evaluare se precizează că solicitantul a depus ulterior analize suplimentare pentru scorul SGRQ, dar acestea nu au fost consistente cu rezultatele inițiale și prin urmare nu au fost luate în considerare pentru evaluarea beneficiilor adiționale.

Din punctul de vedere al **reacțiilor adverse grave** combinația TIO/OLO nu a demonstrat niciun **beneficiu suplimentar**; s-au înregistrat un număr mai mic de **întreruperi ale tratamentului** datorită

---

---





## 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

---

reacțiilor adverse produse de TIO/OLO comparativ cu TIO ceea ce indică existența unui **beneficiu suplimentar redus**.

În contextul general al rezultatelor privind mortalitatea, morbiditatea, calitatea vieții și efectele secundare pentru combinația de substanțe active tiotropiu/olodaterol față de terapia comparativă adecvată, tiotropium, nu au rezultat:

- ameliorarea vizibilă a beneficiilor terapeutice,
- atenuarea simptomelor grave,
- prelungirea moderată a duratei de viață,
- prevenirea relevantă a efectelor secundare grave, de aceea experții au decis că **nu se justifică o clasificare a TIO/OLO ca având un beneficiu suplimentar considerabil**.

#### **Pacienți adulți diagnosticați cu BPOC sever**

**(30 % ≤ VEMS < 50 % valoare prezisă VEMS < 30 % sau insuficiență respiratorie) cu ≥ 2 exacerbări pe an**

Pentru evaluarea combinației TIO/OLO au fost prezentate rezultate obținute din aceleași studii de autorizare (TONADO 1 și TONADO 2). Starea de sănătate a fost evaluată prin scala PGR care poate prezenta un potențial de denaturare crescut [10].

Solicitantul a selectat post hoc pacienții din ambele studii (n=144) și a prezentat nr. de exacerbări produse anual înainte înrolare. S-a considerat că cele două studii nu au demonstrat diferențe semnificative statistic între grupurile tratate cu excepția rezultatului privind „exacerbările grave”. Referitor la **mortalitate, calitatea vieții și efecte secundare nu se poate trage nicio concluzie cu privire la un beneficiu suplimentar sau un prejudiciu mai mare sau mai mic**.

Pentru „procentul pacienților care prezintă exacerbări grave” (în categoria mortalitate) s-a observat o diferență statistic semnificativă în defavoarea combinației de substanțe active TIO/OLO + corticosteroizi inhalatori față de tiotropiu + corticosteroizi (RR 3,32 [95 % CI: 1,02; 10,84]; p = 0,047). 17,8% (TONADO1) și 19,4% (TONADO2) dintre pacienții tratați cu TIO/OLO și corticosteroizi au prezentat exacerbări grave față de 0% (TONADO1) și 7,5% (TONADO2) pacienți tratați cu terapia comparativă adecvată TIO + corticosteroizi. Rezultatele referitoare la **exacerbările grave indică beneficiul redus al TIO/OLO + corticosteroizi** față de terapia comparativă adecvată (TIO + corticosteroizi).

În timpul tratamentului cu TIO/OLO + corticosteroizi a crescut nr. simptomelor grave comparativ cu TIO + corticosteroizi.

În concluzia raportului, G-BA menționează că pentru pacienții adulți diagnosticați cu BPOC sever (30% ≤ VEMS < 50% valoare prezisă, respectiv VEMS < 30% sau insuficiență respiratorie) cu ≥ 2 exacerbări **beneficiile adiționale ale combinației TIO/OLO + corticosteroizi sunt reduse** comparativ cu TIO + corticosteroizi.

---

---





## 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

---

### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Combinăția tiotropium + olodaterolum este rambursată în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Germania, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Republica Slovacă, Spania, Suedia, Ungaria.

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

În ghidul clinic al Societății Europene pentru Patologii Respiratorii privind managementul BPOC [11] se recomandă farmacoterapia inițială cu agonști  $\beta_2$  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 urmărea schema de clasificare GOLD A-D [12];
- ❖ 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 V *Tratament de elecție*

Nr.crt.	Țară	Pacient tip 1	Pacient tip 2	Pacient tip 3	Pacient tip 4
1	Republica Cehă	Bronșită tratăment standard + una sau mai multe opțiuni: ▶ inhibitor PDE4, ▶ medicamente mucoactive, ▶ antibiotice	Emfizem tratăment standard + una sau mai multe opțiuni: ✓ teofilină ✓ reducerea volumului bronhosopic BVR ✓ reducere chirurgicală a volumului pulmonar LVRS ✓ bulectomie sau $\alpha_1$ -antitripsină AT	Exacerbări frecvente: tratăment standard + una sau mai multe opțiuni: ▪ Inhibitor PDE4 ▪ ICS+LABA ▪ Medicamente mucoactive ▪ antibiotice	ACOS: tratăment 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 <sub>1</sub> ≥ 50%: LABA sau LAMA	Exacerbări sau dispnee și FEV <sub>1</sub> <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 <sub>1</sub> prebronhodilatator ≥ 80%: tratăment bronhodilatator	COPD simptomatic cu diagnostic confirmat FEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> ≥ 50%, exacerbări minore: SABA sau SAMA	CAT ≥ 10, FEV <sub>1</sub> ≥ 50%, exacerbări minore: LABA sau LAMA	CAT < 10, FEV <sub>1</sub> <50%, exacerbări majore: LAMA sau ICS+LABA	CAT ≥ 10, FEV <sub>1</sub> <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: LABA sau ICS+LABA	GOLD D: LABA și/sau ICS +LABA
10	Spania	Fără exacerbare: LABA 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 VI 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, <math>FEV_1 &lt; 50\%</math> și <math>FEV_1 \geq 50\%</math> cu dispnee sau exacerbări după LABA; se menționează și riscul crescut de pneumonie</li></ul>
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 ( $\geq 2$ 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 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 $FEV_1 < 50-60\%$



## 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

---

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 [13]:

- 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 [14] 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 [15-17],
- ❖ 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) [18,19],
- ❖ 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 [20]; combinațiile LABA/LAMA ameliorează funcția pulmonară mai mult comparativ cu LAMA [21]

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, [22],
- 
-



## 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

- 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 [23,24],
  - 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 [25],
  - 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 [26],
  - moxifloxacinum a fost administrată timp de 5 zile la fiecare 8 săptămâni pentru prevenirea exacerbării la pacienți cu COPD moderat până la sever [27]
- terapia cu statine (care inhibă conversia 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A la mevalonat) modulează efectele imune pentru circulația sistemică și pulmonară [28].

#### CALCULUL COMPARATIV AL COSTURILOR TERAPIILOR

Combi-națiile de medicamente adrenergice și anticolinergice (clasificarea ATC: R03AL) care pot fi utilizate inhalator ca tratament bronhodilatator de întreținere pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică sunt:

1. vilanterol + umeclidinium bromidum,
2. indacaterol + glicopirionium bromidum,
3. formoterolum + aclidinium bromidum,
4. olodaterolum + tiotropium bromidum.

Dintre acestea numai asocierile fixe indacaterolum+glicopirioniu și formoterolum+aclidinium bromidum se regăsesc în lista medicamentelor rambursabile aprobată prin HGR 720/2008 în vigoare în anul 2016.

Solicitantul a prezentat o analiză a costurilor terapiilor pentru combinația tiotropium/olodaterolum comparativ cu tiotropium (Spiriva Respimat 2,5 micrograme) asociat cu indacaterolum (Onbrez Breezhaler 300 micrograme).

Conform prevederilor OMS 861/2014 completat cu OMS 387/2015, această asociere poate fi considerată comparator relevant pentru tiotropium/olodaterolum. Precizăm că pentru calculul costurilor terapiilor au fost folosite prețurile publicate în CaNaMed ediția aprilie 2016 (nu au fost înregistrate modificări în catalogul prețurilor publicat în august 2016).





## 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

---

#### Tiotropium/Olodaterolum

**Spiolto Respimat 2,5 mcg/2,5 mcg** (Boehringer Ingelheim International GmbH - Germania) este condiționat în cutii cu ambalaj unic format dintr-un inhalator Respimat și un cartuș care furnizează 60 pufuri soluție pentru inhalat (30 doze terapeutice) care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 268.88 lei.

Conform RCP-lui pentru Spiolto Respimat, doza recomandată pacienților adulți este 5 micrograme de tiotropiu și 5 micrograme olodaterol, administrată sub forma a două pufuri eliberate din inhalatorul Respimat, o dată pe zi, la aceeași oră. Costul tratamentului anual cu Spiolto Respimat este 3226.56 lei (268.88 x 12).

#### Indacaterolum

**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 amănuntul maximal cu TVA 128.91 lei.

Conform RCP-ului, Onbrez Breezhaler 150mcg doza recomandată este o capsulă de 150 micrograme, o dată pe zi. Conform informațiilor 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 lei (128.91 x 12 luni).

#### Tiotropium

**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 amănuntul maximal cu TVA 160.92 lei.

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 lei (160.92 x 12 luni).

**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 amănuntul maximal cu TVA 158.08 lei.

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 lei (158.08 x 12 luni).

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

- 
- terapia asociată Onbrez Breezhaler 150mcg (luând în considerare doza de 150mcg/zi) și Spiriva 18 mcg are un cost anual de 3477.96 lei (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 lei (1546.92 + 1896.96)

Compararea costului anual al combinației tiotropium/olodaterolum (3226.56 lei) cu cel al terapiei asociate indacaterolum și tiotropium (3477.96 lei respectiv 3443.88 lei) demonstrează că Spiolto Respimat **produce economii bugetare** (are **impact negativ** asupra bugetului anului în curs) deoarece prețul acestuia este cu 7.23% respectiv cu 6,31% mai mic comparativ cu Spiriva și Onbrez.

În continuare prezentăm calculul comparativ al costurilor pentru alte variante posibile:

- 1) -tiotropium/olodaterolum față de indacaterol + glicopirionium,
- 2) -tiotropium/olodaterolum față de indacaterol/glicopirionium (Ultibro Breezhaler),
- 3) -tiotropium/olodaterolum față de aclidinium bromidum/formoterolum.

- 1) -tiotropium/olodaterolum față de indacaterol + glicopirionium

#### Glicopirionium

**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 lei.

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

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

Costul anual al terapiei asociate cu Seebri Breezhaler 44 micrograme este 1794.96 lei (149.58 x 12 luni).

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

Compararea costului anual al combinației tiotropium/olodaterolum (3226.56 lei) cu cel al terapiei asociate indacaterol + glicopirionium (3341.88 lei) demonstrează că prețul tratamentului cu Spiolto Respimat este cu 3,45% mai mic comparativ cu cel al asocierii Onbrez și Seebri. Medicamentul Spiolto Respimat prezintă un impact bugetar neutru (cuprins între -5 și +5%).

- 2) -tiotropium/olodaterolum față de indacaterol/glicopirionium (Ultibro Breezhaler),

**Ultibro Breezhaler 85 mcg/43 mcg** (Novartis Europharm Ltd-Marea Britanie) este condiționat în cutii x 30 blistere perforate PA-Al-PVC/Al pentru eliberarea unei unități dozate x 1 capsulă cu pulbere de inhalat + 1 inhalator și are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 268.63 lei.

---

---





## 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, doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Ultibro Breezhaler.

Costul anual al terapiei cu Ultibro Breezhaler este 3223.56 lei (268.63 x 12).

Compararea costului anual al combinației tiotropium/olodaterolum (3226.56 lei) cu cel al terapiei indacaterol/glicopirionium (3223.56 lei) demonstrează că prețul tratamentului cu Spiolto Respimat este cu 0,09% mai mic comparativ cu prețul Utilbro Breezhaler, deci și în acest caz impactul bugetar al Spiolto Respimat este neutru.

3) -tiotropium/olodaterolum față de aclidinium bromidum/formoterolum.

#### **Aclidinium Bromidum+Formoterolum Fumarat**

Medicamentele **Duaklir Genuair** și **Brimica Genuair** sunt condiționate în cutii cu inhalator x 60 doze (AstraZeneca AB - Suedia) și au prețul cu amănuntul maximal cu TVA 241.99 lei.

Conform RCP-urilor doza recomandată de aclidinium bromidum+formoterolum fumarat este o inhalare de două ori pe zi. Costul tratamentului anual cu Brimica Genuair este 2903.88 lei (241.99 x 12 luni). Nu are stabilită o DDD conform WHO/ATC.

Compararea costului anual al combinației tiotropium/olodaterolum (3226.56 lei) cu cel al terapiei aclidinium bromidum/formoterolum fumarat (2903.88 lei) demonstrează că prețul tratamentului cu Spiolto Respimat este mai mare cu 11.11% comparativ cu prețul combinației aclidinium bromidum+formoterolum fumarat. Tiotropium/olodaterolum produce în acest caz un impact bugetar pozitiv.

#### 5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1.Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1.HAS-BT moderat</b>	<b>7</b>	<b>37</b>
<b>1.2. NICE – nu a fost evaluat 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/GBA- este publicat raportul de evaluare tehnică și rezoluția</b>	<b>15</b>	
<b>2. Statutul de compensare al DCI apixabanum în statele membre ale UE- 16 țări</b>	<b>25</b>	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapilor</b>	<b>30</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>92 puncte</b>	





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

---

## 6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare combinația cu DCI Tiotropium/Olodaterolum **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, sublista B.

## 7. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru combinația (tiotropium+olodaterolum) indicată ca: *„tratament bronhodilatator de întreținere, cu rol în ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică”*.

## 8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. ANMDM, RCP Spiolto Respimat, [http://www.anm.ro/\\_/RCP/RCP\\_7868\\_25.06.15.pdf?s\\_den\\_com=spiolto&s\\_dci=&s\\_firm\\_tar\\_d=&s\\_forma\\_farm=&s\\_cod\\_atc=&s\\_cim=&anmPageSize=&ID=32728](http://www.anm.ro/_/RCP/RCP_7868_25.06.15.pdf?s_den_com=spiolto&s_dci=&s_firm_tar_d=&s_forma_farm=&s_cod_atc=&s_cim=&anmPageSize=&ID=32728),
2. Haute Autorité de Santé, Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique, *Spiolto Respimat\_07092016\_Avis\_CT\_15064*, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15064\\_SPIOLTO\\_RESPIMAT\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15064.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15064_SPIOLTO_RESPIMAT_PIC_INS_Avis3_CT15064.pdf),
3. Société de Pneumologie de Langue Française, *Recommandation pour la pratique clinique: prise en charge de la BPCO (mise à jour 2009)*, Revue des maladies respiratoires 2010; 27:522-48,
4. NICE advice, *Chronic obstructive pulmonary disease: tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat) Evidence summary*, nice.org.uk/guidance/esnm72,
5. Buhl R.et al., *Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4)*, 2015, European Respiratory Journal 45: 969-79,
6. Beeh KM et.al., *The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler (ENERGITO study)*, 2016, International Journal of COPD 11:193-205,
7. Singh et.al.*Tiotropium+olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life*, 2015, Respiratory Medicine 109:1312-9,
8. Scottish Medicines Consortium, *Tiotropium/olodaterol (Spiolto Respimat)*, SMC 1099/15,
9. IQWiG Reports – Commission No. A15-57, *Tiotropium/olodaterol – Addendum*, 14.01.2016,
10. 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), Tiotropium/olodaterol*, 04.02.2016,
11. Miravittles M. Et al., *A review of national guidelines for management of COPD in Europe*, ERJ Express, January 21, 2016,



## 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

- 
12. 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,
  13. *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,
  14. 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,
  15. Calverley PM et.al., *Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2007, 356:775-789,
  16. Tashkin D.P. et.al., *A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease*, N.Engl.J.Med. 2008, 359:1543-1554,
  17. 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,
  18. 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,
  19. Burgel P.R., *Study investigators. Tiotropium might improve survival in subjects with COPD at high risk of mortality*, Respir.Res. 2014, 15-64,
  20. 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,
  21. 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,
  22. 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,
  23. 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,
  24. 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,
  25. Barnes P.J., Adcock I.M., *Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases*, Lancet 2009; 373:1905-1917,
  26. 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,
  27. 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,
  28. 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

---

---