



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Nintedanibum

INDICAȚIE: tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice la adulți

Data depunerii dosarului	01.07.2016
Numărul dosarului	3791

PUNCTAJ: 80



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: Nintedanibum

1.2.1. DC: Ofev 100 mg capsule moi

1.2.2. DC: Ofev 150 mg capsule moi

1.3 Cod ATC: L01XE31

1.4. Data eliberării APP: 15.01.2015

1.5. Deținătorul APP: Boehringer Ingelheim International GmbH , Germania

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	capsule moi
Concentrații	1) 100mg 2) 150mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	1) ambalaj cu 60 x 1 capsule moi in blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unei unitati dozate 2) ambalaj cu 60 x 1 capsule moi in blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unei unitati dozate

1.8. Preț (RON) conform CANAMED ediția aprilie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1) 5274,07 RON 2) 10477,30 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1) 87,90 RON 2) 174,62 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

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Ofev este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatică.	Doza recomandată este de nintedanib 150 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi.	Nu este menționată în RCP durata medie a tratamentului.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este o formă specifică de pneumonie interstițială cronică, fibrozantă de cauză necunoscută, care apare la persoane vârstnice și prezintă aspectul histopatologic și/sau radiologic al pneumonitei interstițiale obișnuite [2].

În comparație cu alte boli bronho-pulmonare cronice (bronșita cronică, emfizemul pulmonar, tuberculoza, etc) FPI este o boală rară [3]. Prevalența sa este estimată la 11,5 din 100.000 persoane din întreaga lume, conform informațiilor existente pe site-ul orphanet [4].

Incidența FPI crește cu vârsta și este specifică decadelor de vârstă a VI-a și a VII-a, fiind afectați mai mult bărbații decât femeile. Rar sunt diagnosticate cu FPI persoane aflate la 50 de ani, acestea putând prezenta în timp, caracteristicile unei boli de țesut conjunctiv, nemanifestată clinic la momentul diagnosticării FPI.

Deși este considerată "idiopatică,, anumiți factori ar putea fi implicați în producerea bolii:

1. Fumatul
2. Expunerea la anumiți factori de mediu (particule de metal de tipul alamă, plumb, oțel sau la rumeguș)
3. Infecțiile virale (Epstein Barr Virus, Human Herpes virus 7 , Human Herpes virus 8, Herpes simplex virus, Parvovirus B19, Cytomegalovirus, virusul hepatitis C, etc)
4. Refluxul gastro-esofagian
5. Diabetul zaharat.

FPI prezintă o predispoziție genetică. Există două forme ale FPI: forma familială și forma sporadică. Acestea sunt identice dpdv clinic și histologic, deși forma familială se manifestă mai devreme și are un pattern diferit de transcripție genetică [2].





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

Comparativ cu alte pneumopatii de cauză necunoscută, FPI ocupă o poziție singulară, de boală afectând exclusiv plămâni, în timp ce restul afecțiunilor din acest subgrup (de exemplu: colagenozele, vasculitele, sarcoidoza, etc) au, cu puține excepții, caracter general (sistemic) cu localizări multiple. Inițial, afectarea pulmonară constă în leziuni inflamatorii de alveolită, care preced și induc fibroza difuză alveolară și interstițială, fibroza având un caracter progresiv, mutilant și conducând la insuficiență respiratorie, de regulă letală.

Anomaliile structurale determinate de FPI antrenează perturbări importante ale funcției respiratorii a plămânului, precum: restricția ventilatorie, rigiditatea pulmonară și reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară [3].

Declinul funcției pulmonare este lent și constant pe parcursul mai multor ani, pentru majoritatea pacienților cu FPI. O altă parte dintre pacienți fie rămân stabili o lungă perioadă de timp, fie prezintă o deteriorare rapid progresivă a funcției pulmonare, fie manifestă exacerbări acute, în ciuda unei evoluții stabile pe perioade lungi de timp.

Nu se cunoaște dacă aceste evoluții distincte ale bolii reprezintă fenotipuri diferite ale FPI sau evoluția naturală a bolii este influențată de factori geografici, etnici, culturali, rasiali, etc.

Rezultatele unor studii retrospective longitudinale au arătat că timpul mediu de supraviețuire al pacienților cu FPI este de 2-3 ani, din momentul diagnosticului. Rezultatele altor studii mai recente, în care au fost înrolați pacienți cu FPI a căror funcție pulmonară era stabilă, au evidențiat că timpul mediu de supraviețuire de 2-3 ani, este subestimat [2].

Terapia actuală administrată pacienților cu FPI nu este curativă, însă poate reduce progresia bolii, scăzând mortalitatea pacienților diagnosticați cu această afecțiune [5].

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de medicament orfan a fost acordat la data de 26 aprilie 2013 de către Comisia Europeană companiei Boehringer Ingelheim International GmbH din Germania pentru medicamentul nintedanibum cu indicația „tratamentul fibrozei pulmonare idiopatică,,.

Avizul favorabil încadrării ca medicament orfan a fost acordat în baza îndeplinirii a 3 condiții:

- gravitatea patologiei în care se recomandată administrarea nintedanibum
- existența unor metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament pentru FPI;
- raritatea bolii în care se recomandată administrarea nintedanibum (FPI nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE) și investițiile mari pe care le presupune tratamentul [6].

Studiile efectuate până la acea dată au arătat că nintedanibum este un inhibitor de tirozin kinază, enzimă implicată în producerea fibrozei pulmonare.





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

La momentul desemnării nintedanibum ca medicament orfan, FPI afecta 3 persoane din 10.000 de locuitori din UE, iar pirfenidonum era singurul medicament autorizat în UE pentru tratamentul formelor ușoare până la moderate ale acestei afecțiuni.

Compania care a solicitat evaluarea a depus suficiente informații care au demonstrat că nintedanibum prezintă un beneficiu semnificativ pentru pacienții cu fibroză pulmonară. Rezultatele primelor studii clinice efectuate au evidențiat că sub tratament cu nintedanibum, doar un procent mic de pacienți au prezentat declinul funcției pulmonare, în timp ce, sub tratament cu placebo, un procent mai mare de pacienți au prezentat deteriorarea funcției pulmonare. În plus, terapia cu nintedanibum a demonstrat scăderea ratei de exacerbare a simptomelor și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu fibroză pulmonară.

În noiembrie 2014, experții din cadrul Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului au recomandat acordarea autorizației punere pe piață pentru nintedanibum în indicația: "*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice la adulți*,, [7].

În perioada 9-11 decembrie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului nintedanibum pentru a stabili dacă la momentul acordării autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinește criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan. În urma reevaluării, experții din cadrul COMP au concluzionat următoarele:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat,
- prevalența bolii la momentul reevaluării (3 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- pierfenidonum, la momentul reevaluării, era singurul medicament destinat tratării formelor ușoare până la moderate de fibroză pulmonară.
- nintedanibum se adresează pacienților cu forme ușoare, moderate și severe de fibroză pulmonară.

Prin urmare, experții din cadrul COMP au recomandat menținerea statutului de medicament orfan pentru nintedanibum [8].

În data de 15.01.2015, medicamentul cu DCI nintedanibum a fost autorizat centralizat în Europa, cu denumirea comercială Ofev [9].

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL FIBROZEI PULMONARE IDIOPATICE

Ghidul clinic pentru diagnosticul și managementul fibrozei pulmonare idiopatice întocmit și aprobat de către un grup internațional de societăți pentru boli respiratorii, precum Societatea Europeană pentru Boli



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

respiratorii, Societatea Americană pentru Boli Toracice, Societatea Japoneză pentru Boli respiratorii și Asociația Latin Americană pentru Boli Toracice, publicat în anul 2015, recomandă administrarea următoarelor medicamente:

1. nintedanib (inhibitor de tyrozin kinază)
2. pirfenidonum
3. inhibitori de pompă de protoni, antagoniști de receptori histaminici de tipul H2.

1. Nintedanib

Rezultatele a 3 studii clinice (un studiu clinic randomizat de fază II, studiul clinic cu protocol INPULSIS-1 și studiul clinic cu protocol INPULSIS-2) au arătat că administrarea nintedanibum pacienților cu FPI determină, comparativ cu pacienții care au primit placebo, reducerea ratei de mortalitate, a ratei exacerbărilor acute și reduce declinul funcției pulmonare.

2. Pirfenidonum

Rezultatele a 4 studii clinice (două studii clinice randomizate, efectuate în Japonia, care au înrolat un număr mic de pacienți cu FPI, studiul clinic cu protocol PIPF-004 și studiul clinic cu protocol PIPF-006) în care au fost înrolați pacienți cu FPI, au arătat că administrarea de pirfenidonum determină reducerea mortalității și reducerea ratei de scădere a FVC, comparativ cu pacienții care au primit placebo. Din punct de vedere al siguranței, tratamentul cu pirfenidonum a determinat creșterea ratei de fotosensibilitate, a afectării gastrice și a anorexiei, comparativ cu pacienții care au primit placebo.

3. Antiacide

Rezultatele studiilor clinice în care au fost incluși pacienți cu FPI, care au primit tratament fie cu Inhibitori de pompă de protoni, fie cu antagoniști de receptori histaminergici de tipul H2, sau cu placebo, au arătat că medicamentele antiacide îmbunătățesc funcția pulmonară și prelungesc supraviețuirea pacienților cu FPI, comparativ cu pacienții care au primit tratament cu placebo [4].

Alte medicamente (enumerare mai jos) au fost recomandate ca terapii pentru FPI, în ghidul clinic pentru diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni, publicat în 2011 [2]. Însă, datorită noilor rezultate provenite din studii clinice (conform ghidului publicat în 2015), ele au primit fie recomandarea fermă (primele 5 medicamente menționate), fie s-a sugerat (ultimele două medicamente enumerate) de a nu fi administrate ca terapie pentru FPI:

1. anticoagulante (warfarina)
2. N-acetylcysteină (administrat în monoterapie)
3. asocierea dintre Prednison, Azatioprină și N-acetylcysteină
4. ambrisentan (antagoniști selectivi de receptori endotelinici)



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. imatinib, inhibitor de tyrozin kinază
6. sildenafil (inhibitori de 5 fosfodiesterază)
7. macitentan, bosentan (antagoniști duali de receptori endotelinici) [5].

O altă abordare terapeutică este transplantul pulmonar, destinat pacienților cu forme moderate spre severe de FPI.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant (**declarație pe propria răspundere**), medicamentul nintedanibum este rambursat în 14 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Estonia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –14 țări	25
Total Punctaj	80

7. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S.387/2015 care modifică și completează Ord.M.S.861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Nintedanibum **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.

8. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI nintedanibum cu indicația „*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice la adulți*„.



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

Bibliografie:

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Ofev 100 mg capsule moi și Ofev 150 mg capsule moi, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003821/WC500182474.pdf, accesat în august 2016
2. Ganesh Raghu et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management*, Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 788–824, 2011
3. L. Gherasim și colab., *Medicină internă*, vol I, ediția a II-a, editura Medicală, București, 2011
4. Haute Autorite de Sante, Commission de la Transparence, Avis 18 février 2015, Esbriet, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13850_ESBRIET_PIC_REEV_Avis3_CT13850.pdf, accesat în august 2016
5. Ganesh Raghu et al., *An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*, Am J Respir Crit Care Med Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015
6. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/194212/2013 Rev.1, 3 March 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/05/WC500143247.pdf, accesat în august 2016
7. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 November 2014, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/11/news_detail_002215.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, accesat în august 2016
8. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/766700/2014, 12 February 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/02/WC500182773.pdf, accesat în august 2016
9. Ofev, Nintedanib, Authorisation details, http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003821/human_med_001834.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, accesat în august 2016

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu
