



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TREPROSTINILUM

INDICAȚIE: *Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA)*

Data depunerii dosarului

17.02.2021

Numărul dosarului

3828

PUNCTAJ: 77



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Treprostinilum

1.2. DC: Tresuvi 2,5 mg/ml; 5 mg/ml soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: B01AC21

1.4. Data eliberării APP: 22.10.2019

1.5. Deținătorul de APP: Amomed Pharma GmbH, Austria

1.6. Tip DCI: Medicament generic fără DCI în Listă

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

Forma farmaceutică	soluție perfuzabilă
Concentrație	2,5 mg/ml ; 5 mg/ml
Calea de administrare	perfuzie subcutanată sau intravenoasă continuă
Mărimea ambalajului	flacon de sticlă transparentă de 10 ml, de tipul I, sigilat cu dop de cauciuc teflonat și prevăzut cu capac fără filet roșu; fiecare cutie conține un flacon

1.8 Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat :

Concentrație	2,5 mg/ml	5 mg/ml
Preț cu amănuntul pe ambalaj	6.439,18	12.213,45
Preț cu amănuntul pe unitate terapeutică	643,918	1.221,345

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA).	Tresuvi este administrat prin perfuzie subcutanată sau intravenoasă continuă. Din cauza riscurilor asociate cu cateterele venoase centrale permanente autostatice, inclusiv bacteriemii grave, <i>perfuzia subcutanată (soluție nediluată) este calea de administrare preferată</i> , iar perfuzia intravenoasă continuă trebuie să fie rezervată pentru pacienții stabiliizați cu treprostinil administrat sub formă de perfuzie subcutanată care dezvoltă intoleranță la calea de administrare subcutanată, și pentru care aceste riscuri sunt considerate acceptabile. Viteza de perfuzare inițială recomandată este de 1,25 ng/kg/minut. Dacă această doză inițială este tolerată cu dificultate, viteza de perfuzare trebuie să fie redusă la 0,625	Nu e specificată.

ng/kg/minut.

Ajustări ale dozelor

Viteza de perfuzare trebuie să fie crescută sub supraveghere medicală, în trepte de 1,25 ng/kg/minut pe săptămână în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior în trepte de 2,5 ng/kg/minut pe săptămână. Doza trebuie să fie modificată în mod individual și sub supraveghere medicală, pentru a obține o doză de întreținere la care simptomele se ameliorează și care este tolerată de pacient. Scopul ajustărilor succesive ale dozei este de a identifica o doză la care simptomele HTAP se ameliorează, asigurând în același timp reducerea la minimum a efectelor farmacologice excesive ale treprostinilului. În timpul fazelor de monitorizare ale studiilor clinice, dozele medii atinse după 12 luni au fost de 26 ng/kg/minut, după 24 de luni au fost de 36 ng/kg/minut, iar după 48 de luni au fost de 42 ng/kg/minut. Pentru pacienții obezi (a căror greutate depășește cu > 30 % greutatea corporală ideală), doza inițială și treptele de creștere ulterioară a dozei trebuie să se bazeze pe greutatea corporală ideală.

Copii și adolescenți

Există puține date despre pacienții cu vârsta sub 18 ani. Studiile clinice disponibile nu stabilesc dacă eficacitatea și siguranța schemei terapeutice recomandate la adulți pot fi extrapolate la copii și adolescenți.

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Pe site-ul autorității competente în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța, HAS, a fost publicat raportul de evaluare al medicamentului Remodulin soluție perfuzabilă, **perfuzie subcutanată**, DCI Treprostinil, finalizat în data de **20 iulie 2005**, cu următoarele concluzii:

- Hipertensiunea arterială pulmonară primară (HTAP) este o afecțiune rară, gravă, cu evoluție rapidă și prognostic vital;
- Remodulin poate fi utilizat în prima sau a doua linie de tratament. Există puține alternative terapeutice pentru această afecțiune, tratamentul fiind simptomatic;
- Având în vedere prognosticul actual asociat cu tratamentul uzual al afecțiunii pe care-l putem considera orfan, există o nevoie terapeutică în ceea ce privește sănătatea publică, pe care Remodulin ar putea-o acoperi parțial;
- Pe baza rezultatelor studiilor și luând în considerare terapiile existente, impactul populațional previzibil al tratamentului cu medicamentul Remodulin în ceea ce privește morbiditatea, mortalitatea și calitatea vieții asociate acestei patologii nu poate fi decât foarte scăzut (în raport cu modul de administrare subcutanat continuu);
- Beneficiul real oferit de tratamentul cu Remodulin pentru această indicație terapeutică este **substanțial**;

- Luând în considerare rezultatele studiilor clinice în ceea ce privește eficacitatea și toleranța, modul de administrare și locul în strategia terapeutică, Comisia pentru Transparență consideră că Remodulin împarte beneficiul terapeutic (ASMR) oferit de medicamentul Ventavis, administrat inhalator, în tratamentul HTAP la pacienții din clasa funcțională III. Ca urmare, Comisia pentru Transparență a acordat aviz favorabil includerii pe lista medicamentelor rambursabile a medicamentului **Remodulin soluție perfuzabilă cu administrare subcutanată continuă**.

În data de **5 ianuarie 2011**, Comisia pentru Transparență a emis un raport de reevaluare a beneficiului clinic pentru **Remodulin soluție perfuzabilă cu administrare continuă subcutanată**. Conform noului raport de evaluare, în practica clinică Remodulin se va utiliza ca a doua linie de tratament, iar beneficiul clinic este considerat ca fiind **moderat**.

Conform raportului de evaluare din **2 aprilie 2014**, Comisia pentru Transparență a emis aviz **nefavorabil** rambursării pentru medicamentul **Remodulin soluție perfuzabilă cu administrare intravenoasă** pentru tratamentul HTAP idiopatic și ereditare la pacienții incluși în clasa funcțională III. Considerentele au fost următoarele:

- Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, conceput pentru a evalua această nouă metodă de administrare a fost întrerupt după recrutarea a 45 de pacienți din cei 126 prevăzuți în protocol, din cauza numeroaselor reacții adverse;
- Prin urmare, nu există date care să susțină beneficiul clinic al administrării dozei intravenoase de Remodulin. Utilizarea acestuia pe cale sistemică ar expune, de asemenea, pacienții la o potențială creștere a riscului de infecție (bacteriemie, sepsis etc.) legată de calea de administrare.
- În consecință, beneficiul clinic oferit de administrarea Remodulin pe cale intravenoasă este **insuficient**. Menționăm că HAS Franța a autorizat medicamentul Remodulin prin **procedura de recunoaștere mutuală**.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE/SMC

Pe site-ul instituției din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence* nu sunt publicate rapoarte de evaluare pentru DCI Treprostinil. Există postată propunerea de evaluare pentru DCI Treprostinil pentru indicația: *tratarea hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice simptomatice*. De asemenea, nici pe site-ul instituției din Scoția, responsabile de evaluarea tehnologiilor medicale, Scottish Medicines Consortium nu există publicat un raport de evaluare pentru DCI Treprostinil.

Solicitantul a depus la dosar un document redactat de NHS Worcestershire, versiunea 4 din octombrie 2010, care validează politica de instituire a terapiilor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Conform acestuia, tratamentul va fi finanțat numai atunci când este inițiat și supravegheat de către un centru de sănătate național desemnat, cu excepția cazului în care au fost convenite alte acorduri (4). Documentul a fost reevaluat după

3 ani de NHS England și publicat pe site-ul NICE în iulie 2015. În document se specifică următoarele: Treprostinilul nu va fi instituit ca tratament în mod curent pentru pacienții noi, dar finanțarea va continua pentru pacienții deja stabiliți conform condițiilor politicii naționale (evaluați conform WHO – FC clasa III sau IV).

Treprostinilul este un prostanoid care poate fi administrat pe cale subcutanată sau **intravenoasă (produs neautorizat)**. Deși poate avea un rol în tratamentul subcutanat al unui număr foarte mic de pacienți grav bolnavi cu hipertensiune pulmonară, care nu sunt eligibili pentru administrarea nebulizată sau intravenoasă a unui prostanoid, evaluatorii consideră că, având de aproximativ 3-4 ori prețul alternativelor echivalente, noul preț al tratamentului nu se justifică. În document se specifică faptul că politica de acordare a fondurilor va fi revizuită în octombrie 2017, cu excepția cazului în care apar informații noi referitoare la modificarea datei revizuirii. Menționăm că, până la momentul evaluării dosarului, pe site-ul NICE nu a fost publicat un alt document revizuit (5).

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/ G-BA

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), nu a publicat pe site raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Treprostinil.

Pe site-ul G-BA a fost publicată decizia Directivei G-BA privind medicamentele, Anexa 13: Ordonanța privind medicamentele speciale (ambrisentan și treprostinil) emisă la data de 19 februarie 2009, care specifică aprobarea tratamentului cu DCI Treprostinil **numai pentru utilizare subcutanată sub formă de perfuzie continuă**, pentru pacienții din clasa funcțională III, conform clasificării NYHA și rambursarea acestuia pentru această categorie de pacienți (6).

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Treprostinil 2,5 mg/ml și Treprostinil 5 mg/ml, cu indicația: tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA), este rambursat în **20** state membre ale UE, respectiv: Austria, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, **Marea Britanie**, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Precizări DETM:

Medicamentul inovativ cu DC Remodulin soluție perfuzabilă pentru administrare subcutanată sau „intravenoasă continuă” a fost dezvoltat de United Therapeutics Corporation SUA și autorizat pentru prima dată în

mai 2002. Conform Summary of Product Characteristics Remodulin, postat pe site-ul societății, indicațiile terapeutice sunt următoarele:

- Remodulin este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP; Grupul OMS 1) pentru a diminua simptomele asociate cu exercițiile fizice. Studiile care stabilesc eficacitatea au inclus pacienți cu simptome și etiologii de clasă funcțională NYHA II-IV de tip idiopatic sau ereditar HAP (58%), HAP asociată cu șunturi congenitale sistemico-pulmonare (23%) sau HAP asociată cu boli ale țesutului conjunctiv (19%);
- La pacienții cu HAP care necesită tranziție de la epoprostenol, Remodulin este indicat pentru reducerea ratei deteriorării clinice (7).

Prin procedura de recunoaștere reciprocă, Remodulin a fost autorizat prima dată în Europa, în Franța, conform avizului din data de 28 februarie 2005, ca **soluție perfuzabilă pentru administrare continuă subcutanată**, cu indicația: Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA)(9).

În prezent, DC Remodulin soluție perfuzabilă este autorizat în 24 de țări din UE, conform listei publicate de EMA (EMA/419279/2017), ce cuprinde țările care au autorizat medicamentul prin procedura de recunoaștere reciprocă, MRP (8).

4. COSTURILE TERAPIEI

Întrucât medicamentul inovativ Remodulin nu este autorizat în România, solicitantul a propus evaluarea genericului Tresuvi, DCI Treprostinil, pe baza Tabelului 4¹- Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă, conform OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1353 din 30 iulie 2020:

„) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare.*

Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar”.

Prin adresa nr. 14847R/29.09.2021, Ministerul Sănătății a informat ANMDMR cu privire la nivelul maximal de preț pentru medicamentul inovativ Remodulin (DCI Treprostinil), conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru (Tabel nr.1).

Tabel nr.1.

Produs	Preț producător (lei)	Preț cu ridicata maximal (lei)	Preț cu amănuntul maximal (lei)
Remodulin 2,5 mg/ml (1 flac.x 20 ml)	11.555,25	11.585,23	12.666,07
Remodulin 5 mg/ml (1 flac.x 20 ml)	23.110,50	23.140,47	25.261,30

Calculul costului terapiei

Tabel nr.2.

Produs	Preț cu amănuntul maximal/ambalaj (lei)	Preț cu amănuntul maximal/UT (lei)	% Economii/Costuri față de comparator
Tresuvi 2,5 mg/ml (1 flac.x 10 ml)	6.439,18	643,91	+1,67%
Remodulin 2,5 mg/ml (1 flac.x 20 ml)	12.666,07	633,30	comparator
Tresuvi 5 mg/ml (1 flac.x 10 ml)	12.213,45	1.221,34	-3,30%
Remodulin 5 mg/ml (1 flac.x 20 ml)	25.261,30	1.263,06	comparator

Conform OMS 861/2014 actualizat, în cazul evaluării genericelor care nu au DCI compensată în Listă, pe baza tabelului 4¹ se specifică următoarele: „*) Prin excepție, în cazul genericelor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare.”

Pentru medicamentul generic Tresuvi 2,5 mg/ml și 5 mg/ml, medicamentul inovativ este Remodulin 2,5 mg/ml și 5 mg/ml. Luând în considerare faptul că, pentru ambele medicamente este vorba despre aceeași substanță activă, în aceeași concentrații, formă farmaceutică și cale de administrare, s-a efectuat calculul comparativ între prețul cu amănuntul maximal pe unitate terapeutică al medicamentului generic raportat la prețul cu amănuntul maximal pe unitate terapeutică al medicamentului inovativ, calcul care reflectă aceeași diferență ca și în cazul calculului comparativ al costului terapiei pentru un an, pentru cele 2 medicamente.

Conform valorilor obținute, prezentate în tabelul nr. 2, putem afirma că terapia cu Tresuvi 2,5 mg/ml generează **1,67% costuri** față de comparator, iar terapia cu Tresuvi 5 mg/ml generează **3,30% economii** față de comparator.

Astfel, putem afirma că genericul Tresuvi 2,5 mg/ml și 5 mg/ml generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4¹ - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS, pe DCI	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.5. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator), în cazul genericelor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator), în cazul biologicilor, per pacient, per an	15
TOTAL	77

Luând în considerare faptul că autorizația de punere pe piață pentru medicamentul inovativ Remodulin a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, s-au acordat în final 15 puncte, conform notei explicative din subsolul Tabelului nr.4¹ ce cuprinde criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, din OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1353/2020, respectiv: „pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 4¹, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.”

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Treprostinilum întrunește punctajul de **includere 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.

7. RECOMANDĂRI

Având în vedere faptul că punctajul obținut în urma evaluării a fost acordat pe baza deciziilor de rambursare emise de HAS, NICE și IQWiG, care specifică aprobarea tratamentului cu DCI Treprostinilum **numai pentru utilizare subcutanată sub formă de perfuzie continuă**, recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Treprostinilum, DC Tresuvi 2,5 mg/ml și Tresuvi 5 mg/ml pentru indicația: „*Tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) idiopatice sau ereditare, pentru a îmbunătăți toleranța la efort și simptomele bolii la pacienții incluși în clasa funcțională III, conform clasificării New York Heart Association (NYHA)* ”, cu adresabilitate pentru acest mod de administrare.

Referințe bibliografice:

1. RCP Tresuvi (https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_12564_22.10.19.pdf)
2. RCP Remodulin (https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/FR_H_0278_002_FinalSPC.pdf)
3. Lista țărilor din UE care au autorizat Remodulin prin procedura de recunoaștere mutuală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/treprostinil-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003013/201611_en.pdf)
4. Commissioning Policy (WM/25) Targeted therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension, version 4-october2010([https://www.google.com/search?q=Commissioning+Policy+\(WM%2F25\)+Targeted+therapies+for+the+treatment+of+pulmonary+arterial+hypertension&rlz=1C1GCEU_roRO962RO962&oq=Commissioning+Policy+\(WM%2F25\)+Targeted+therapies+for+the+treatment+of+pulmonary+arterial+hypertension&aqs=chrome..69i57.1303j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Commissioning+Policy+(WM%2F25)+Targeted+therapies+for+the+treatment+of+pulmonary+arterial+hypertension&rlz=1C1GCEU_roRO962RO962&oq=Commissioning+Policy+(WM%2F25)+Targeted+therapies+for+the+treatment+of+pulmonary+arterial+hypertension&aqs=chrome..69i57.1303j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8))
5. NHS England – Commissioning Policy: Targeted therapies for use in Pulmonary Hypertension in Adults (<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Targeted-therapies-for-use-in-pulmonary-hypertension-in-adults.pdf>)
6. Decizie G-BA: Directiva privind medicamentele/Anexa 13: Ordonanța privind medicamentele speciale (ambrisentan și treprostinil)(https://www.g-ba.de/downloads/39-261-791/2009-02-19-AMR13-Ambrisentan_BAnz.pdf)
7. Remodulin SPC – USA (<https://www.remodulin.com/files/remodulin-pi.pdf>)
8. Treprostinil: List of nationally authorised medicinal products, EMA/419279/2017, (https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/treprostinil-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00003013/201611_en.pdf)
9. HAS – Aviz Remodulin 20 iulie 2005(<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031915.pdf>)

Raport finalizat la data de: 21.10.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu