



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI COMBINAȚII: FORMOTEROLUM+GLICOPIRONIUM+BUDESONIDUM

INDICAȚIE: *tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asociere dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune*

Data depunerii dosarului

18.03.2021

Numărul dosarului

5647

Analiza de minimizare a costurilor relevă un cost anual al tehnologiei propuse inferior sumei costurilor anuale individuale ale componentelor combinației



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI Combinații: Formoterolum+Glicopironium+Budesonidum
- 1.2. DC: Trixeo Aerosphere 5 micrograme/7,2 micrograme/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată
- 1.3. Cod ATC: R03AL11
- 1.4. Data eliberării APP: 09.12.2020
- 1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia
- 1.6. Tip DCI: Asocieri de două sau mai multe DCI-uri
- 1.7. Forma farmaceutică: suspensie de inhalat presurizată

Forma farmaceutică Trixeo Aerosphere	Suspensie de inhalat presurizată
Concentrație	5 mcg/7,2 mcg /160 mcg
Calea de administrare	Administrare inhalatorie
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon x 120 doze (2 ani)

- 1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Trixeo Aerosphere	314,23
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2,62

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP(1)

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Trixeo Aerosphere este indicat ca tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asociere dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune	Doza recomandată este doza maximă de două inhalații, de două ori pe zi	Nu este mentionat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Acest medicament poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. De asemenea, poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial.



Insuficiență hepatică

Acest medicament poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. De asemenea, poate fi utilizat în doza recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, numai dacă beneficiul anticipat depășește riscul potențial

Copii și adolescenți

Acest medicament nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicația de BPOC.

2. ANALIZA DE MINIMIZARE A COSTURILOR

Conform criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4, Anexa 1 din Ordinului nr. 1353/2020 privind modificarea și completarea OMS nr.861/2014, în cazul combinațiilor în doze fixe în care componentele sunt deja incluse în *Listă*, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale) ale combinației sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în *Listă* numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat (pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în *Listă*, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în *Listă* sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în *Listă* și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

În conformitate cu site-ul WHO-ATC este complicată decizia DDD-urilor pentru diferitele forme de dozare și chiar pentru diferitele dispozitive de inhalare ale aceleiași forme de dozare. S-a demonstrat că anumite dispozitive de inhalare oferă o mai bună depunere a ingredientului activ în plămâni. Acest lucru oferă un efect clinic mai bun și, prin urmare, ingredientele active pot fi utilizate în doze mai mici. S-a decis să nu se ia în considerare acest aspect la alocarea DDD-urilor în acest grup, deoarece imaginea este foarte complexă și documentația comparativă satisfăcătoare nu este întotdeauna disponibilă. În consecință, numai un DDD este atribuit pentru o formă de dozare a unei substanțe (de exemplu, inhalarea pulberii).

Pentru unele substanțe, etichetarea concentrației produselor de inhalare identice poate diferi de la o țară la alta. În unele țări, doza măsurată (măsurată ca și cantitate de substanță eliberată din inhalator cu piesa bucală îndepărtată) este utilizată, în timp ce în alte țări doza livrată (măsurată ca și cantitate de substanță eliberată din inhalator cu piesa bucală în poziția inițială) este utilizată în etichetare. Doza administrată va fi de obicei mai mică decât doza măsurată. Acest lucru este important pentru a lua în considerare atunci când conectați informații DDD la produsele din diferite țări.

DDD-urile pentru aerosoli de inhalare și pulberea de inhalare a aceleiași substanțe au în majoritatea cazurilor aceeași valoare DDD. DDD-urile pentru soluțiile de inhalare sunt, totuși, diferite de acestea și mult mai mari, parțial



pentru că o cantitate mai mică de ingredient activ va ajunge la organul țintă și parțial pentru că această formă de dozare este adesea utilizată în astmul bronșic mai sever.

În **Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare**, cele două DCI-uri aferente monocomponentelor combinației evaluate cunt cuprinse după cum urmează:

- DCI Budesonid+Formoterol în SUBLISTA B (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință), fiind notat cu *, pentru care tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu * se inițiază de medicul de specialitate în limita competenței și poate fi prescris în continuare de medicul de familie pe baza scrisorii medicale emise de medicul de specialitate.

- DCI Glicopiriniu în SUBLISTA B (DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință), fiind notat cu *, pentru care tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu * se inițiază de medicul de specialitate în limita competenței și poate fi prescris în continuare de medicul de familie pe baza scrisorii medicale emise de medicul de specialitate.

Medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației cu doze fixe Trixeo Aerosphere, utilizate pentru compararea costului anual sunt prezentate în tabelul de mai jos:

DC	DCI	DAPP	Cod ATC	Concen- trație/ UT	Indicație (conform RCP)	HG 720/2008
Trixeo Aerosphere suspensie de inhalat presurizată	Formoterolum +Glicopiriniu+ Budesonidum	Astra Zeneca AB	R03AL11	5 mcg/ 7,2 mcg/ 160 mcg	tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asociere dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune	Propunere de includere în Sublista B HG 720/2008
Duoresp Spiromax pulbere de inhalat capsule	Budesonid+ Formoterol	Teva Pharma B.V	R03AK07	160 mcg/ 4,5 mcg	indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste în tratamentul simptomatic al pacienților care prezintă BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF1) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei obișnuite cu bronho-dilatatoare cu durată lungă de acțiune.	Sublista B Poziția 177
Seebri Breezhaler 44 mcg cps cu pulbere de inhalat	Glicopiriniu	Novartis Europharm Limited	R03BB06	44 mcg	indicat ca tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).	Sublista B, Poziția 204



În RCP-urile DCI-uri aferente monocomponentelor combinației evaluate sunt consemnate următoarele:

1. DCI Budesonid+Formoterol cu DC Duoresp Spiromax 160 micrograme/4,5 micrograme pulbere de inhalat

Indicație: " la adulți cu vârsta de 18 ani și peste în tratamentul simptomatic al pacienților care prezintă BPOC cu volum expirator forțat în 1 secundă (VEF1) < 70% din valoarea normală prezisă (post-bronhodilatator) și antecedente de exacerbări repetate, care prezintă simptome semnificative în pofida terapiei obișnuite cu bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune."

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală a inhalatorului) conține budesonidă 160 micrograme și fumarat de formoterol dihidrat 4,5 micrograme.

Forma farmaceutică: Capsulă cu pulbere de inhalat.

Doze/ Calea de administrare: pe cale inhalatorie.

Doze recomandate: Adulți (cu vârsta de 18 ani și peste): 2 inhalații de două ori pe zi

Cutie x 1 inhalator x 120 doze.

2. DCI Glicopiriniu cu DC Seebri Breezhaler 44 mcg capsule cu pulbere de inhalat

Indicație: "tratament bronhodilatator de întreținere, pentru ameliorarea simptomelor la pacienții adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC)."

Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare capsulă conține bromură de glicopiriniu 63 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 50 micrograme.

Fiecare doză eliberată (doza care iese prin piesa bucală a inhalatorului) conține bromură de glicopiriniu 55 micrograme, echivalent cu glicopiriniu 44 micrograme.

Forma farmaceutică - Capsulă cu pulbere de inhalat (pulbere de inhalat).

Doze/ Calea de administrare

Doza recomandată constă în inhalarea conținutului unei capsule, o dată pe zi, utilizând inhalatorul Seebri Breezhaler.

Cutie cu blist. perforate PA-Al- PVC/ Al ce conține 30 x 1 capsulă cu pulbere pentru inhalat însoțite de un inhalator.

În RCP-ul combinației cu DCI Formoterolum+Glicopiriniu+Budesonidum 5mcg/7,2mcg/160 mcg și DC Trixeo Aerosphere suspensie de inhalat presurizată sunt consemnate următoarele:

indicație: " tratament de întreținere la pacienți adulți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, care nu sunt tratați în mod adecvat cu o asociere dintre un corticosteroid cu administrare inhalatorie și un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune sau cu o asociere dintre un beta2-agonist cu durată lungă de acțiune și un antagonist muscarinic cu durată lungă de acțiune".



Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare doză administrată (doza care este eliberată prin piesa bucală) conține fumarat de formoterol dihidrat 5 micrograme, bromură de glicopiriniu 9 micrograme echivalent cu glicopiriniu 7,2 micrograme și budesonidă 160 micrograme.

Aceasta corespunde unei doze măsurate de fumarat de formoterol dihidrat 5,8 micrograme, bromură de glicopiriniu 10,4 micrograme echivalent cu glicopiriniu 8,2 micrograme și budesonidă 182 micrograme

Forma farmaceutică: suspensie de inhalat presurizată

Doze/ Calea de administrare

Doza recomandată este doza maximă de două inhalatii, de două ori pe zi (două inhalatii dimineța și două inhalatii seara).

Observație

În calculul costului terapiei s-a luat în considerare corespondența dozelor din studiul clinic ETHOS, care a evaluat eficacitatea combinației budesonid/glicopiriniu/fumarat de formoterol în BPOC.

Astfel, în studiu este precizată următoarea metodă de administrare a dozelor: „pacienții cu BPOC moderată până la foarte severă și istoric anterior de exacerbare au primit doze de *două ori pe zi* cu 320/18/9,6 mcg BGF (budesonid/glicopiriniu/fumarat de formoterol) (BGF 320), 160/18/9,6 mcg BGF (BGF 160), 18/9,6 mcg de GFF (glicopiriniu/fumarat de formoterol) sau 320/9,6 mcg de budesonid/fumarat de formoterol (BFF) (toate eliberate printr-un inhalator Aerosphere cu doză unică).

Analiza costurilor terapiei (DDD anuale) pentru combinația Formoterolum+Glicopiriniu+Budesonidum și pentru medicamentele corespunzătoare monocomponentelor combinației

DC	DCI	Forma farmaceutică	Concentrație/ doză eliberată	Ambalaj	PAM/ ambalaj (lei)	PAM/UT(lei)	DDD	Costul terapiei/ an (lei)
Duoresp Spiromax	Budesonid/ Formoterol	pulbere de inhalat capsule	320 mcg/9 mcg	Cutie x 1 inhalator x 60 doze	120,27	2,0	4 inh/zi	2920
Seebri Breezhaler	Glicopiriniu	capsule cu pulbere de inhalat	44 mcg	Cutie cu blister perforate PA-Al-PVC/ Al ce conține 30 x 1 capsulă cu pulbere pentru inhalat însoțite de un inhalator	145,57	4,85	1 capsula/zi	1.770,25
Trixeo Aerosphere	Formoterolu/ Glicopiriniu/ Budesonidum	suspensie de inhalat presurizată	5mcg/7,2mcg /160 mcg	Cutie x 1 flacon x 120 doze	314,23	2,62	4 inh/zi	3.825,2
Suma costului anual al monocomponentelor								4.690,25

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA



OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și completarea OMS 861/2014, consemnează în nota înscrisă la anexa 1, tabelul 4, punct 2: *”pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă)”*.

3.CONCLUZIE

Analiza de minimizare a costurilor, evidențiază un **cost al terapiei cu DCI combinații Formoterolu/Glicopiriniu/ Budesonidum DC: Trixeo Aerosphere 5 micrograme/7,2 micrograme/160 micrograme suspensie de inhalat presurizată mai mic** comparativ cu suma costurilor individuale asociate componentelor combinației;

Conform OMS 1353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și completarea OMS 861/2014, anexa 1, art. 1, lit. k [...], *„stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent» de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mica decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A”*.

DC	Cost tratament lunar	Coplanda pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplanda pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplanda pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Feb. 2021	Gradul maxim de îndatorare (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
Trixeo Aerosphere 5mcg/7,2mcg/160 mcg	318,77	255,02	159,39	31,88	2300	460	230



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm includerea combinației 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 50% din prețul de referință.*

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021
2. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Trixeo Aerosphere 5 micrograms/7.2 micrograms/160 micrograms pressurised inhalation, suspension, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209149779/anx_149779_en.pdf, Accesed oct. 2021;
4. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP DuoResp Spiromax 160 micrograms / 4.5 micrograms inhalation powder, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210521151915/anx_151915_ro.pdf, Accesed oct. 2021;
5. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP **Seebri Breezhaler 44** micrograms inhalation powder, hard capsules, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200530148013/anx_148013_ro.pdf, Accesed oct. 2021;
5. Norwegian Institute of Public Health, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddd_combined_products/, Accesed oct. 2021

Raport finalizat la data de: 19.11..2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu