



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: Pirfenidonum

INDICAȚIE: tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice ușoare până la moderate

Data depunerii dosarului	18.02.2016
Numărul dosarului	616

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: Pirfenidonum

1.2.1. DC: Esbriet 267 mg capsule

1.3 Cod ATC: L04AX05

1.4. Data eliberării APP: 28.02.2011

1.5. Deținătorul APP: Roche Registration Ltd. - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	267 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	1) cutie x blistere x 63 capsule 2) cutie x blistere x 252 capsule

1.8. Preț (RON) conform CANAMED ediția decembrie 2015

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1) 2200,91 RON 2) 8689,93 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1) 34,93 RON 2) 34,48 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-ul Esbriet

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Esbriet este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) ușoare până la moderate.	<p>Adulți</p> <p>La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de nouă capsule pe zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zilele 1-7: o capsulă de trei ori pe zi (801 mg/zi)• Zilele 8-14: două capsule de trei ori pe zi (1602 mg/zi)• Începând cu ziua 15: trei capsule de trei ori pe zi (2403 mg/zi) <p>Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru pacienții cu FPI este de trei capsule de 267 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi.</p> <p>Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient.</p> <p>La pacienții care nu iau tratamentul cu Esbriet timp de 14 zile consecutive sau mai mult, acesta trebuie reinițiat utilizând schema inițială de creștere treptată a dozei de 2 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate.</p> <p>Pentru o întrerupere a tratamentului mai mică de 14 zile consecutive, administrarea poate fi reluată la doza zilnică recomandată anterioară fără o creștere treptată.</p>	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 [1].

În comparație cu alte boli bronho-pulmonare cronice (bronșita cronică, emfizemul pulmonar, tuberculoza, etc) FPI este o boală rară [2]. Prevalența sa este estimată la 11,5 din 100.000 persoane din întreaga lume, conform informațiilor existente pe site-ul orphanet [3].

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.



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

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 [1].

Comparativ cu alte pneumopatii de cauză necunoscută, FPI ocupă o poziție singulară, de boală afectând exclusiv plămânilor, 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. Caracteristicile sunt sub acest aspect: restricția ventilatorie, rigiditatea pulmonară și reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolo-capilară [2].

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, care au înrolat pacienți cu FPI a căror funcție pulmonară era stabilă, au evidențiat că timpul mediu de supraviețuire de 2-3 ani, este subestimat [1].

Terapia actuală administrată pacienților cu FPI nu este curativă, însă poate reduce progresia bolii, scăzând mortalitatea pacienților diagnosticați cu această afecțiune [4].





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

La data de 7 octombrie 2004 experții din cadrul Comitetului pentru produse medicamentoase orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului au adoptat o opinie favorabilă desemnării Pirfenidonum ca medicament orfan pentru indicația „*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice*„, recomandând acordarea statutului de medicament orfan.

La acea dată, s-a apreciat că pirfenidonum acționează prin reducerea substanțelor care activează fibroblastele, principalele celule implicate în producerea fibrozei [5].

Până în prezent, mecanismul de acțiune al pirfenidonei nu a fost pe deplin stabilit. Datele existente sugerează că pirfenidonum exercită atât proprietăți antifibrotice, cât și antiinflamatoare, într-o varietate de sisteme *in vitro* și modele animale de fibroză pulmonară (fibroză indusă de bleomicină și transplant).

S-a demonstrat că pirfenidonum reduce acumularea de celule inflamatoare, atenuează proliferarea fibroblastică, producția de proteine și citokine asociate fibrozei și creșterea biosintezei și acumulării matricei extracelulare ca răspuns la factorii de creștere citokinici, precum factorul de creștere și transformare beta (TGF- β) și factorul de creștere derivat din trombocite (PDGF) [6].

La momentul desemnării pirfenidonum ca medicament orfan, FPI afecta 3 persoane din 10.000 de locuitori din UE, iar metodele de tratament aplicate nu erau satisfăcătoare. Terapia recomandată în noiembrie 2004 pentru FPI, era reprezentată de administrarea de corticosteroizi și medicamente care determinau supresia sistemului imunitar, sau de transplantul pulmonar.

La momentul depunerii dosarului spre evaluare ca medicament orfan, au fost finalizate câteva studii clinice în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu FPI cărora li s-a administrat pirfenidonum.

Îndeplinirea celor 3 condiții prezentate mai jos, a determinat Comisia Europeană să acorde statutul de medicament orfan pentru pirfenidonum, în 16 noiembrie 2004, pentru indicația „*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice*„:

- patologia gravă pentru care este indicat acest tratament;
- existența unor metode alternative de diagnostic, profilaxie sau tratament;
- raritatea bolii (FPI nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar tratamentul necesita investiții mari [5].

În data de 16 Decembrie 2010, experții din cadrul Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului au adoptat o opinie pozitivă în privința acordării autorizației de punere pe piață pentru pirfenidonum, capsule de 267mg, în indicația: "*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice ușoare până la moderate*„.



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 perioada 8-9 februarie 2011, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului pirfenidonum 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),
- principalele opțiuni terapeutice, la momentul reevaluării, au rămas nesatisfăcătoare (corticosteroizi, medicamente care suprimă sistemul imunitar, transplatul pulmonar).

Prin urmare, experții din cadrul COMP au recomandat menținerea statutului de medicament orfan pentru pirfenidonum [7].

În data de 28.02.2011, medicamentul cu DCI pirfenidonum a fost autorizat centralizat în Europa, cu denumirea comercială Esbriet.

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 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 nintedanibului pacienților cu FPI determină, comparativ cu pacienții care au primit placebo, reducerea ratei de mortalitate, a ratei exacerbărilor acute și reduce declinul FVC.

2. Pirfenidonum





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 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, studiul clinic cu protocol PIPF-006) în care au fost înrolați pacienți cu FPI, au arătat că administrarea de pirfenidonă 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 pirfenidonă 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, enumerate mai jos, au fost recomandate ca terapie pentru FPI, în ghidul clinic pentru diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni, publicat în 2011 [1]. 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)
5. imatinib, inhibitor de tyrozin kinază
6. sildenafil (inhibitori de 5 fosfodiesterază)
7. macitentan, bosentan (antagoniști duali de receptori endotelinici) [4].

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, medicamentul pirfenidonum este rambursat în 16 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania și Suedia.

Menționăm că solicitantul a depus o declarație pe propria răspundere pentru toate țările în care medicamentul pirfenidonum este compensat.





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

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 – 16 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 Pirfenidonum **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 pirfenidonum cu indicația „*tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice ușoare până la moderate*”,.

Bibliografie:

1. 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
2. L. Gherasim și colab., *Medicină internă*, vol I, ediția a II-a, editura Medicală, București, 2011
3. 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 la data de 22 aprilie 2016
4. 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
5. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/198295/2004 Rev.6, 12 March 2015, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006133.pdf, accesat la data de 13 aprilie 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

-
6. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Esbriet* 267 mg capsule.
[http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR -
Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002154/WC500103049.pdf), accesat la data de 13 aprilie 2016
7. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/11127/2011, 2 March 2011,
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2011/03/WC500103222.pdf,
accesat la data de 13 aprilie 2016

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu

