MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COMBINAȚII (FLUTICASONUM+FORMOTEROLUM)

INDICAȚIE: TRATAMENTUL DE ÎNTREŢINERE AL ASTMULUI BRONŞIC

Data depunerii dosarului	27.10.2016
Număr dosar	5516

PUNCTAJ: 85/55

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Combinații (Fluticasonum+Formoterolum)
1.2.1. DC: Flutiform 50 micrograme/5 micrograme
1.2.2. DC: Flutiform 125 micrograme/5 micrograme
1.2.3. DC: Flutiform 250 micrograme/10 micrograme
1.3 Cod ATC: R03AK11
1.4. Data eliberării APP: 07.03.2013
1.5. Deținătorul de APP: Mundipharma GES.M.B.H - Austria
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	suspensie de inhalat presurizată
Concentraţia	**50 micrograme /5 micrograme** **125 micrograme /5 micrograme** **250 micrograme/10 micrograme**
Calea de administrare	**inhalatorie**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 flacon din aluminiu prevăzut cu valvă dozatoare și dispozitiv de administrare din PP X 120 doze suspensie de inhalat presurizată, introdus într-o pungă protectoare din folie laminată**

1.8. Preț (lei) conform CaNaMed publicat în martie 2017

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**121.59** (50 micrograme /5 micrograme) **162.46** (125 micrograme /5 micrograme) **266.11** (250 micrograme/10 micrograme)
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**1.01 (50 micrograme /5 micrograme) /puf** **1.35 (125 micrograme /5 micrograme) /puf** **2.22 (250 micrograme/10 micrograme) /puf**

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Această combinaţie în doză fixă de propionat de fluticazonă şi fumarat de formoterol (Flutiform) este indicată în tratamentul de întreţinere al astmului bronşic în cazul în care este indicată utilizarea unui medicament combinat (un corticosteroid inhalator şi un β2 agonist cu durată lungă de acţiune): • la pacienţii la care nu se obţine control adecvat cu corticosteroizi inhalatori şi cu β2 agonişti cu durată scurtă de acţiune, administraţi la nevoie • la pacienţii la care s-a obţinut deja control adecvat atât cu corticosteroizi inhalatori şi cu β2 agonişti cu durată lungă de acţiune	Flutiform 50micrograme/5micrograme se administrează în două inhalări-pufuri, de obicei de două ori pe zi, dimineaţa şi seara. Dacă nu se obţine control suficient al astmului, se poate creşte doza zilnică totală de corticosteroizi inhalatori prin administrarea unei concentraţii mai mari a acestui medicament combinat - adică Flutiform 125 micrograme/5 micrograme suspensie de inhalat presurizată - două inhalări (pufuri) de două ori pe zi. În cazul în care nu se obţine controlul adecvat al astmului, doza zilnică totală poate fi crescută suplimentar prin administrarea celei mai mari concentraţii a acestui medicament combinat - adică Flutiform 250micrograme/10 micrograme, suspensie de inhalat presurizată - două inhalări (pufuri) de două ori pe zi. Această concentraţie este indicată numai pentru utilizare la adulţi, nu se recomandă utilizarea la adolscenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Flutiform 50 micrograme /5 micrograme este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.
Flutiform 125 micrograme /5 micrograme este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste.
Flutiform 250 micrograme /10 micrograme este indicat numai la adulţi.

Grupe speciale de pacienţi

- ***Pacienţi vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste această vârstă)***

  Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

- ***Insuficienţă renală / Insuficienţă hepatică***

  Nu există date disponibile privind utilizarea Flutiform la pacienţii cu insuficienţă hepatică sau renală. Aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi periodic de către un medic pentru a se asigura ajustarea până la cea mai mică doză la care se menţine controlul eficient al simptomelor. Deoarece fracţiunile de fluticazonă şi formoterol care ajung în circulaţia sistemică sunt eliminate în principal prin metabolizare hepatică, se poate anticipa o expunere crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

- ***Copii şi adolescenţi***

  Experienţa la copii cu vârsta sub 12 ani este limitată. Flutiform suspensie de inhalat presurizată, nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani, indiferent de concentraţie. Flutiform nu trebuie utilizat la această grupă de vârstă.

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

1.1. HAS

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța a publicat în data de 31 iulie 2013 pe site-ul propriu raportul Comisiei de Transparență pentru combinația propionat de fluticazonă și fumarat de formoterol utilizată în tratamentul astmului bronșic [2].

Această afecțiune poate influența semnificativ speranța de viață a pacienților, fiind caracterizată printr-o invaliditate progresivă și o deteriorare a calității vieții.

În literatura de specialitate sunt descrise două forme de astm bronșic: intermitent și persistent.

Tratamentul formei intermitente astmatice trebuie instituit când apar dificultăți respiratorii și este reprezentat de agoniștii β2 adrenergici cu durată scurtă de acțiune.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tratamentul formei persistente, este diferit în funcție de stadiul de severitate al bolii:

- **pentru astmul ușor persistent:** este recomandată administrarea zilnică de corticosteroizi inhalatori în doze mici sau de utilizarea montelukastului, care poate fi
  - asociat corticosteroizilor inhalatori atunci când beta-2 mimeticele cu acțiune rapidă și cu durată scurtă de acțiune, recomandate la nevoie, nu oferă un control suficient al afecțiunii respiratorii
  - administrat ca monoterapie, reprezentând o alternativă la dozele mici de corticosteroizii inhalatori, la pacienții fără antecedente recente de crize de astm sever care ar justifica utilizarea corticoterapiei orale
  - administrat când nu există aderență la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori
- **pentru astmul moderat persistent** este necesară administrarea:
  - unor doze mai mari de corticosteroizi inhalatori, pentru a asigura un control optim al inflamației căilor respiratorii, *sau*
  - asocierii dintre un corticosteroid inhalator, un beta-2-agonist cu durată lungă de acțiune și montelukast sau teofilina cu eliberare prelungită
- **pentru astmul sever persistent** este recomandată administrarea asocierii dintre corticosteroizi inhalatori în doze mari, bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune (β 2 agonist cu durată lungă de acțiune, teofilină cu eliberare prelungită) și corticoterapie orală (diferită de administrarea orală timp de 6-8 zile de corticosteroizi); scopul asocierii dintre dozele mari de corticosteroizi inhalatori și bronhodilatatoare cu durată lungă de acțiune este de a amâna sau minimiza efectele utilizării corticoterapiei orale continue.

<u>Studii clinice în care a fost evaluată eficacitatea Combinației (Fluticasonum+Formoterolum)</u>

Solicitantul a depus în vederea evaluării eficacității combinației fluticazonă / formoterol, 8 studii clinice:

- 4 studii randomizate cu design dublu-orb, desfășurate pe o perioadă de 3 luni, în care a fost comparată combinația fluticazonă/formoterol, cu fiecare dintre componentele sale active, studii în care au fost înrolați pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) diagnosticați cu astm ușor persistent până la moderat persistent (SKY2028-3-001 studii și SKY2028-3-002) sau cu formele moderată și severă de astm persistent (studiile SKY2028-3-004 și SKY2028-3-005),
- 2 studii clinice de non-inferioritate, randomizate, care au evaluat combinația fluticazonă / formoterol, în raport cu asocierea dintre componentele active ale combinației:
  - 1 studiu dublu-orb, cu durata de 2 ani, la care au participat pacienți adulți cu astm persistent, forma severă (studiu FLT3503)
  - 1 studiu deschis, desfășurat timp de 3 luni, în care au fost randomizați pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta ≥ 12 ani) diagnosticați cu astm moderat sau sever (studiu FLT3505)
- 2 studii clinice de non-inferioritate, randomizate, cu durata de 3 luni, în care a fost comparată combinația fluticazonă / formoterol cu alte medicamente utilizate în astmul bronșic:
  - 1 studiu cu design deschis, în care comparatorul a fost Seretide (studiu FLT3501)
  - 1 studiu cu design dublu-orb, în care comparatorul a fost Symbicort (studiul FLT3507).

În cadrul raportului au fost detaliate doar studiile de non-inferioritate, studiul FLT3505 fiind considerat un studiu suportiv.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabel 1: Studiu clinic cu protocol FLT 3503

	FLT 3503
Obiectivul principal al studiului	demonstrarea non-inferiorității combinației fluticazonă/formoterol versus asocierea dintre fluticazonă și formoterol
Design-ul studiului	studiu clinic randomizat, dublu-orb, desfășurat timp de 12 săptămâni
Populația evaluată	• vârsta>18 ani • antecedente personale patologice de astm bronșic cu durata ≥6 luni • pacienți nefumători • pacienți diagnosticați cu astm persistent sever tratat cu ≥ 500µg de fluticazonă sau echivalentul său • reversibilitate ≥14,95% • VEMS cu valori cuprinse între 40% și 80% din valoarea teoretică
Grupurile de tratament	• fluticazonă/formotérol 250/10 µg, 2 inhalații de 2 ori/zi • fluticazonă/formotérol 50/50 µg, 2 inhalații de 2 ori/zi • fluticazonă 250 µg (Flixotide) asociat formotérolului 12 µg (Foradil), 2 inhalatii de 2 ori/zi • fluticazonă 250 µg (Flixotide), 2 inhalații de 2 ori/zi
Criteriile de evaluare a obiectivului principal	• diferența dintre valorile VEMS obținute în săptămâna 8 și cele stabilite la includerea în studiu, înregistrate înainte de administrarea primei doze de medicament • diferența dintre valorile VEMS apreciate la 2 ore după administrarea primei doze de medicament în săptămâna 8 și valorile VEMS obținute înainte de administrarea medicamentului, la includerea în studiu
Analiza statistică	• Criteriile de evaluare a obiectivului principal au fost analizate în conformitate cu o ipoteză de non-inferioritate în populația per protocol (PP), care a inclus toți pacienții din populația aflată în intenție de tratament (ITT), care au finalizat studiul fără încălcarea majoră a protocolului care dacă s-ar fi produs ar fi afectat rezultatele studiului • S-a considerat că non-inferioritatea este demonstrată pentru combinația fluticazonă/formoterol 250/10 µg versus fluticazonă 250 µg asociat formoterolului 12 µg dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 95%, din diferența dintre tratamentele administrate, are o valoare mai mare sau egala cu -0.2litri.

Rezultatele studiului au fost:

✓ un număr de 1 077 pacienți au fost randomizați la unul din următoarele brațe de tratament:

- 236 pacienți au fost încadrați în grupul care a primit tratament cu fluticazonă/formotérol 250/10 µg, 2 inhalații administrate de 2 ori/zi
- 239 pacienți au fost încadrați în grupul care a primit tratament cu fluticazonă/formotérol 50/5 µg, 2 inhalații administrate de 2 ori/zi
- 241 pacienți au fost încadrați în grupul care a primit tratament cu fluticazonă asociat formotérolului 12 µg, 2 inhalații administrate de 2 ori/zi
- 361 pacienți au fost încadrați în grupul care a primit tratament cu fluticazonă 250 µg, 2 inhalații administrate de 2 ori/zi.

✓ 12,9% dintre 1077 de pacienți au întrerupt prematur studiul, în principal datorită lipsei de eficacitate a tratamentului administrat, dintre care un procent mic a fost înregistrat în grupul care a primit monoterapie cu fluticazonă.

✓ pacienții randomizați pe cele 3 brațe de tratament au prezentat caracteristici omogene

✓ 61 % dintre pacienții înrolați au fost femei,

✓ media de vârstă a pacienților incluși în studiu a fost de 49 ani

✓ astmul a fost diagnosticat în medie cu 12 ani în urmă

✓ valoarea medie a VEMS la includerea în studiu a fost de 58,4 % din valoarea teoretică, cu o medie a reversibilității de 30 %.

- **Variația valorilor VEMS matinale determinate înainte de administrarea medicamentelor investigate**

După 8 săptămâni de tratament, diferențele dintre valorile medii ale VEMS determinate la 8 săptămâni și cele stabilite la includerea în studiu au fost:

- 0,345 litri pentru grupul care a primit combinația fluticazonă/formotérol 250/10 µg
- 0,284 litri pentru grupul tratat cu fluticazonă 250 µg asociat cu formotérol 12 µg.

Diferența între valoarea VEMS obținută în grupul care au primit combinația fluticazonă/formoterol 250/10 µg și valoarea VEMS din grupul tratat cu fluticazonă 250 µg asociat cu 12 µg formoterol a fost de 0,060 litri, intervalul de confidență de 95% (IC 95%) fiind [-0,059; 0,180]. Limita inferioară a IC 95% a fost mai mare decât pragul predefinit de non-inferioritate (-0,2litri). Prin urmare combinația fluticazonă/formoterol 250/10 µg nu a fost inferioară tratamentului asociat dintre fluticazonă 250 µg și formotérol 12 µg.

- **Variația valorilor VEMS matinale determinate la 2 ore după administrarea medicamentelor investigate**

După 8 săptămâni de tratament, diferențele dintre valorile medii matinale ale VEMS determinate după administrarea medicamentelor investigate și cele determinate înainte de administrarea medicamentelor investigate, la includerea în studiu au fost

- 0,518 litri pentru grupul care a primit combinația fluticazonă/formotérol 250/10 µg
- 500 litri pentru grupul tratat cu fluticazonă 250 µg asociat cu formotérol 12 µg.

Diferența între valoarea VEMS obținută în grupul care a primit combinația fluticazonă/formoterol 250/10 µg și valoarea VEMS din grupul tratat cu fluticazonă 250 µg asociat cu 12 µg formoterol a fost de 0,018 litri, intervalul de confidență de 95% (IC 95%) fiind [-0,098; 0,135]. Limita inferioară a IC 95% a fost superioară pragului predefinit de non-inferioritate (-0,2litri). Prin urmare combinația fluticazonă/formoterol 250/10 µg nu a fost inferioară tratamentului asociat dintre fluticazonă 250 µg și formotérol 12 µg.

Tabel 2: **Studiu clinic cu protocol FLT 3501**

	FLT 3501
Obiectivul principal al studiului	demonstrarea non-inferiorității combinației fluticazonă/formoterol versus combinația fluticazonă/salmeterol (Seretide)
Design-ul studiului	studiu randomizat deschis cu durata de 12 săptămâni
Populația evaluată	• vârsta ≥ 18 ani • astm ușor persistent până la moderat spre sever cu durată de minim 6 luni • 40% ≤ VEMS ≤ 85% din valoarea teoretică • reversibilitatea VEMS ≥15%
Grupurile de tratament	• combinația fluticazonă/formoterol 50/5µg sau 125/5 µg, administrată în două inhalații de 2 ori pe zi • combinația fluticazonă/salmeterol 50/25 µg sau 125/25 µg, administrată în două inhalații de 2 ori pe zi Administrarea concentrației mici sau a celei mari din medicamentele investigate a fost apreciată la includerea în studiu, în funcție de doza de corticosteroid inhalator administrată înainte de includerea în studiu
Tratamente asociate	medicament de salvare: salbutamol administrat în două inhalații de 100 µg, până la de 4 ori pe zi
Criteriile de evaluare a obiectivului principal	VEMS determinat după 12 săptămâni de terapie (înainte de administrarea medicamentelor investigate)
Analiza statistică	• Criteriile de evaluare a obiectivului principal au fost analizate în conformitate cu o ipoteză de non-inferioritate în populația per protocol (PP), care a inclus toți pacienții din populația aflată în intenție de tratament (ITT), care au finalizat studiul fără încălcarea majoră a protocolului (care dacă s-ar fi produs ar afectat rezultatele studiului) • S-a considerat că non-inferioritatea este demonstrată pentru combinația fluticazonă/formoterol versus combinația fluticazonă/salmeterol dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 95%, din diferența dintre tratamentele administrate, are o valoare mai mare sau egala cu -0.2 litri.

Rezultatele studiului:

- ✓ 202 pacienți au fost randomizați în raport 1:1 la unul din cele două grupuri de tratament
- ✓ 6,4% dintre pacienți au întrerupt studiul
- ✓ motivele pentru care 13 pacienți au întrerupt studiul au fost următoarele: retragerea consimțământului (5 pacienți), lipsa de eficacitate (4 pacienți), cauze administrative (3 pacienți), eveniment advers (1 pacient)
- ✓ caracteristicile pacienților incluși în cele două grupuri de tratament au fost omogene (detalii în tabelul 3)
- ✓ aproximativ 75% dintre pacienții înrolați în studiu au necesitat administrarea de doze mari din medicamentele investigate, începând de la includerea în studiu
- ✓ 8 pacienți au necesitat o creștere a dozei de medicament în timpul studiului (5 din grupul tratat cu fluticazonă/formoterol și 3 pacienți în grupul cu fluticazonă/salmeterol)

Tabel 3: Caracteristicile pacienților la includerea în studiul FLT 3501 (populația PP)

	Combinația Fluticazonă/Formoterol N=96	Combinația Fluticazonă/Salmeterol N=65
Vârsta (ani)	47,8 ± 12,6	45,6 ± 12,8
Vechimea astmului (ani)	12,1 ± 11,2	10,5 ± 9,9
VEMS determinat înainte de administrarea salbutamolului (litri)	2,11± 0,56	2,11± 0,52
VEMS determinat după administrarea salbutamolului (litri)	2,70 ± 0,79	2,63 ± 0,66
VEMS % din valoarea teoretică	66,1± 10,1	68,6 ± 9,2
Reversibilitatea VEMS (%)	27,6 ± 12,8	24,9 ± 9,9
Corticosteroizi inhalatori:		
• % de pacienți	92,1	93,1
• doza zilnică medie (µg)	445,2 ± 233,9	391,4 ± 196,4
Beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune (% de pacienți)	77,2	77,2

❖ **Variația valorilor VEMS determinate (înainte de administrarea medicamentelor investigate) după 12 săptămâni de tratament**

În grupul care a primit combinația fluticazonă/formoterol, media valorilor VEMS determinate la 12 săptămâni a fost 2,402 litri.

În grupul care a primit combinația fluticazonă/salmeterol, media valorilor VEMS determinate la 12 săptămâni a fost 2,463 litri.

Diferența dintre valoarea medie a VEMS obținută la 12 săptămâni în grupul tratat cu fluticazonă/formoterol și valoarea medie a VEMS din grupul tratat cu fluticazonă/salmeterol a fost -0,061 litri, intervalul de confidență de 95% fiind [-0,161; 0,040].

Întrucât limita inferioară a intervalului de confidență de 95% a fost mai mare decât pragul de non-inferioritate predefinit (-0,2 litri), combinația fluticazonă/formoterol nu s-a dovedit a fi inferioară combinației fluticazonă/salmeterol.

Tabel 4: Studiul clinic cu protocol FLT 3507

	FLT 3507
Obiectivul principal al studiului	demonstrarea non-inferiorității combinației fluticazonă/formoterol versus combinația budesonid/formoterol (Symbicort Turbuhaler)
Design-ul studiului	studiu randomizat dublu-orb, cu placebo, cu durata de 12 săptămâni
Populația evaluată	• adulți și adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani • astm ușor persistent până la moderat spre sever cu durată de minim 6 luni • 50% ≤ VEMS ≤ 85% din valoarea teoretică • reversibilitatea VEMS ≥15%
Grupurile de tratament	• combinația fluticazonă/formoterol 125/5 µg, administrată în două inhalații de 2 ori pe zi • combinația budesonid/formoterol 200/6 µg administrată în două inhalații de 2 ori pe zi Administrarea concentrației mici sau a celei mari din medicamentele inevestigate a fost stabilită la includerea în studiu, în funcție de doza de corticosteroid inhalator administrată înainte de includerea în studiu
Tratamente asociate	medicament de salvare: salbutamol administrat în două inhalații de 100 µg, până la de 4 ori pe zi
Criteriile de evaluare a obiectivului principal	variația mediei valorilor VEMS determinate (înainte de administrarea medicamentelor investigate) după 12 săptămâni de tratament comparativ cu media valorilor inițiale
Analiza statistică	• Criteriile de evaluare a obiectivului principal au fost analizate în conformitate cu o ipoteză de non-inferioritate în populația per protocol (PP), care a inclus toți pacienții din populația aflată în intenție de tratament (ITT), care au finalizat studiul fără încălcarea majoră a protocolului (care dacă s-ar fi produs ar fi afectat rezultatele studiului) • S-a considerat că non-inferioritatea este demonstrată pentru combinația fluticazonă/formoterol versus combinația budesonid/formoterol dacă limita inferioară a intervalului de încredere de 95%, din diferența dintre tratamentele administrate, are o valoare mai mare sau egala cu -0.2 litri.

Rezultatele studiului:

- ✓ 279 de pacienți au fost randomizați pentru a primi unul din următarele tratamente:
  - combinația fluticazonă/formoterol -140 pacienți

- combinația budesonid/formoterol-139 pacienți

✓ 5% dintre pacienții înrolați în grupul tratat cu fluticazonă/formoterol au întrerupt tratamentul
✓ 7,9% dintre pacienții tratați cu budesonid/formoterol au întrerupt tratamentul
✓ pacienții din cele două brațe de tratament au prezentat caracteristici omogene (detalii în tabelul 4)

❖ **Variația valorilor VEMS determinate (înainte de administrarea medicamentelor investigate) după 12 săptămâni de tratament, comparativ cu valorile stabilite la includerea în studiu**

Diferența dintre valoarea medie a VEMS măsurată la 12 săptămâni și cea obținută inițial, apreciate matinal, înainte de administrarea bronhodilatatorului, a fost de 0,164 L în grupul tratat cu fluticazonă/formotérol și de 0,207 L în grupul tratat cu budésonidă/formotérol.

Diferența între valorile raportate în cele două grupuri de tratatment a fost de -0,044 L, iar intervalul de încredere de 95% a fost [-0,130 ; 0,043].

Prin urmare, întrucât valoarea minimă a intervalului de încredere de 95% (-0,130) a fost mai mare decât valoarea pragul de non-inferioritate prestabilit (-0,2L), combinația fluticazonă/formotérol nu s-a dovedit a fi inferioară combinației budesonidă/formoterol.

Tabel 4: Caracteristicile pacienților la includerea în studiul FLT 3507 (populația PP)

	Fluticazonă/formotérol N = 140	**Budésonidă/formotérol** N = 139
Vârsta (ani)	49,8 ± 14,77	48,1 ± 13,94
Vechimea astmului (ani)	11,1 ± 9,51	10,2 ± 9,16
VEMS determinat înainte de administrarea salbutamolului (litri)	1,90 ± 0,54	1,83 ± 0,45
VEMS determinat după administrarea salbutamolului (litri)	2,42 ± 0,70	2,33 ± 0,59
VEMS % din valoarea teoretică	64,8 ± 8,1	64,0 ± 7,8
Reversibilitatea VEMS (%)	27,9 ± 15,0	28,0 ± 14,2
Corticosteroizi inhalatori:		
• % de pacienți	98,6	97,1
• doza zilnică medie (µg)	495,8 ± 173,6	523,1 ± 172,8
Beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune (% de pacienți)	89,3	90,6

<u>Studii clinice în care a fost evaluată siguranța Combinației (Fluticasonum+Formoterolum)</u>

<u>Studiul clinic FLT3501, cu durata de 3 luni</u>

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin 1 eveniment advers a fost de 23,8% în ambele grupuri de tratament.

Un pacient din fiecare grup de tratament a raportat

- un eveniment advers considerat ca fiind cauzat de medicamentul administrat: un pacient din grupul care a primit fluticazonă/formoterol a raportat palpitații de intensitate mică, iar un pacient din grupul care a primit fluticazonă/salmeterol a raportat dispnee ușoară.
- un eveniment advers grav, care nu a fost determinat de administrarea medicamentului investigat: în grupul tratat cu fluticazonă/salmeterol a fost raportat un caz de pneumonie pneumococică, iar în grupul tratat cu fluticazonă/formoterol, a fost raportat un caz de accident vascular cerebral cu ruptura de anevrism, soldat cu decesul pacientului.

Studiul clinic FLT3507, cu durata de 3 luni

Procentul de pacienți care au raportat cel puțin 1 eveniment advers a fost de 20,7% în grupul tratat cu fluticazonă/formoterol și de 18,7% in grupul budesonidă/formoterol.

6,4% dintre pacienții din grupul fluticazonă/formoterol și 5,0% dintre pacienții tratați cu budesonidă/formoterol au prezentat evenimente adverse cauzate de tratamentul administrat.

Pacienții din grupul fluticazonă/formoterol au raportat următoarele evenimente adverse care au fost încadrate ca posibil legate de tratamentul administrat: disfonie (5 cazuri), erupție cutanată (1 caz) și infecții fungice (1 caz). În grupul care a primit budesonidă/formoterol nu au fost raportate astfel de evenimente adverse.

Cefaleea a fost raportată în ambele grupuri de tratament: în grupul tratat cu fluticazonă/formoterol a fost înregistrat un caz, considerat ca fiind foarte puțin probabil determinat de combinația administrată, iar în grupul tratat cu budesonidă/formoterol au fost înregistrate 2 cazuri de cefalee considerate ca fiind posibil legate de combinația administrată.

Pacienții care au primit combinația budesonidă/formoterol, au raportat două episoade de hiperglicemie, dintre care unul a fost considerat ca fiind probabil cauzat de medicamentul administrat, iar celălalt a fost încadrat ca fiind puțin probabil determinat de combinația administrată.

În studiu au fost raportate trei evenimente adverse grave (un eveniment advers în grup Fluticazonă/Formoterol și două evenimente adverse în grupul budesonidă/formoterol), însă nici unul nu a fost considerat ca fiind determinat de medicamentele investigate.

Studiul clinic SKY2028-3-003

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea siguranței pe termen lung a combinației fluticazonă/ formoterol, la pacienți adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani) diagnosticați cu astm ușor, moderat sau sever. Cu un design deschis, fără braț comparator, studiul a evaluat profilul de siguranță a două doze ale combinației amintite: 100/10µg și 250/10µg, administrate în 2 inhalații de 2 ori pe zi timp de 6 sau 12 luni.

Pacienții înrolați au primit:

- în timpul fazei premergătoare fazei de tratament: fluticazonă 50 µg sau 125 µg (Flixotide), 1 inhalație de 2 ori pe zi, doza administrată depinzând de tratamentul inițial al pacientului, înainte de includere:

  - pacienții care au primit doza de 50 µg, au fost tratați inițial cu doze de 100-249 µg/zi de fluticazonă sau echivalent
  - pacienții care au primit doza de 125 µg au fost tratați inițial cu doze de 250 până la 500 µg/ zi de fluticazonă sau echivalent

- în timpul fazei de tratament: combinația fluticazonă/formoterol 100/10 sau 250/10 µg, administrată în 2 inhalații de 2 ori pe zi (doza mică fiind destinată tratării pacienților cărora li s-a administrat în prima fază doza mică de fluticazonă și viceversa)

La acest studiu, în faza de tratament, au participat 472 pacienți:

- 224 de pacienți au primit doza de 100/10 µg, dintre care 124 de pacienți au fost tratați timp de 6 luni, iar 100 de pacienți, timp de 12 luni;
- 248 de pacienți au primit doza 250/10 µg, dintre care 132 au primit tratament timp de 6 luni, iar 116 pacienți, timp de 12 luni.

Durata medie a tratamentului cu fluticazonă/formoterol a fost de 25,9 săptămâni (0,1 până la 56,0 săptămâni).

Cele mai frecvente evenimente adverse (raportate de peste 2% dintre pacienți) au fost: rinofaringita (9,5%), dispnee (5,1%), faringita (2,8%), cefalee (2,8%), infecții ale tractului respirator inferior (2,5%) sau infecții ale căilor aeriene superioare (2,5%), astm (2,5%) și tuse (2,1%).

Cele mai frecvente evenimente adverse în grupul tratat cu doza mare de fluticazonă/formoterol versus grupul tratat cu doza mică de fluticazonă/formoterol (raportate cu o frecvență≥ 2%) au fost la nivelul aparatului respirator: rinofaringită (11,3%, versus 7,6 %), dispnee (7,7% versus 2,2%), astm (3,6% versus 1,3%), tuse (3,2% versus 0,9%) și disfonie (2,4% vs. 0,4%).

17 pacienți (3,6%) au raportat evenimente adverse de intensitate severă.

La 3,8% dintre pacienții incluși în studiu, evenimentele adverse au fost considerate de investigator ca fiind posibil sau probabil cauzate de combinația administrată.

Disfonia, raportată de 5 pacienți din grupul care a primit doza mare de fluticazonă/formoterol a fost atribuită cu certitudine combinației administrate.

Parametrii de laborator, rezultatele examenului fizic, semnele vitale măsurate și rezultatele EEG nu au fost anormale și nu au prezentat modificări semnificative datorate tratamentului administrat.

Informații privind siguranța Combinației (Fluticasonum+Formoterolum) prevăzute în RCP

Reacțiile adverse frecvent asociate cu administrarea propionatului de fluticazonă sau cu utilizarea fumaratului de formoterol, au fost raportate cu o frecvență mai mică în studiile clinice în care a fost evaluată combinația dintre cele două substanțe active:

- reacții adverse determinate de administrarea propionatului de fluticazonă:
  - ✓ reacții de hipersensibilitate, ce includ urticaria, pruritul, angioedemul (în principal facial și orofaringian), reacțiile anafilactice;
  - ✓ efecte sistemice ale corticosteroizilor inhalatori* (apar la administrarea dozelor mari pe perioade prelungite), precum sindromul Cushing, tablou cushingoid, inhibarea funcției suprarenaliene, întârzierea creșterii la copii și adolescenți, scăderea densității minerale osoase, cataractă și glaucom, tulburări de somn, echimoze, atrofie cutanată și susceptibilitatea la infecții;
  - ✓ reducerea capacității de adaptare la stress.

*tratamentul prelungit cu doze mari de corticosteroizi inhalatori poate determina supresia corticosuprarenaliană semnificativă clinic, favorizând apariția insuficienței adrenale acute

administrarea suplimentară de corticosteroizi sistemici poate fi necesară în timpul perioadelor de stres (traumatisme, intervenții chirurgicale, infecție)

- reacții adverse determinate de administrarea de fumarat de formoterol:
  - ✓ reacții de hipersensibilitate (ce includ hipotensiune arterială, urticarie, edem angioneurotic, prurit, erupții cutanate)

- ✓ intervalul QTc prelungit
- ✓ hipopotasemie
- ✓ greață
- ✓ mialgii.

Tratamentul cu β2 agonişti, precum formoterolul poate avea ca rezultat o creştere a valorilor plasmatice de insulină, acizi graşi liberi, glicerol şi corpi cetonici.

În urma analizei datelor prezentate, experții Comisiei de Trasparență au decis că medicamentul Flutiform, prezintă un **beneficiul terapeutic important**, ca tratament de linia a doua pentru astmul persistent, forma moderată spre severă.

O altă concluzie a evaluatorilor francezi a fost că medicamentul Flutiform nu aduce beneficii suplimentare ca terapie antiastmatică, comparativ cu alte combinații dintre un corticosteroid și un beta 2 agonist cu durată lungă de acțiune.

Avizul favorabil rambursării a fost acordat la data de 26 iunie 2013, procentul de rambursare propus fiind de 65%.

2.2. NICE/ SMC

NICE: Raportul de evaluare în vederea rambursării a medicamentului Combinații (Fluticasonum+Formoterolum) utilizat ca tratament pentru astmul bronșic nu este publicat pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie, la data întocmirii acestei evaluări.

SMC: Consorțiul Scoțian al Medicamentului a publicat pe site-ul oficial la data de 8 octombrie 2012, avizul de rambursare a medicamentului Flutiform cu indicația de administrare: astmul bronșic (avizul cu nr. 736/11). Raportul care a stat la baza avizului de rambursare nu a fost publicat [3].

2.3. IQWIG/GB-A

IQWIG: Evaluarea medicamentului Flutiform ca opțiune terapeutică în astmul bronșic nu a fost publicată pe site-ul Institutului pentru Evaluarea Calității și Eficienței în Asistența Medicală, la data redactării acestui raport.

GB-A: Comitetul Federal Comun nu a publicat rezoluția pentru medicamentul cu DCI Combinații (Fluticasonum+Formoterolum), utilizat ca tratament al astmului bronșic, la data întocmirii prezentei evaluări.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiilor Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, medicamentul cu DCI Combinații (Fluticasonum+Formoterolum) este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicaţia menţionată la punctul 1.9. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Franța, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Spania și Suedia.

Nivelele de rambursare au fost diferite, între 65% și 100%:

- în Belgia nivelul de compensare a fost stabilit între 65% și 100%,
- în Finlanda și Franța procentul de rambursare a medicamentului a fost de 65%, iar
- în restul statelor menționate, compensarea a fost de 100%.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL ÎN ASTMUL BRONȘIC

Conform ghidului intitulat *„Global Initiative for Asthma*" publicat în 2017, terapia recomandată în astmul bronșic este structurată în funcție de severitatea afecțiunii, în 5 trepte [4]:

- **Prima treaptă:** terapia cu agoniști β2 adrenergici cu durată scurtă de acțiune, administrată la nevoie
  - este recomandată în cazul în care simptomele astmatice sunt rare, nu sunt prezente simptome astmatice nocturne, nici exacerbări ale afecțiunii respiratorii în ultimul an, iar funcția pulmonară este normală (FEV1 are valori normale)

Alte opțiuni terapeutice: corticosteroizi inhalatorii în doze mici administrați regulat pacienților care prezintă risc de exacerbare a afecțiunii astmatice

- **A doua treaptă:** terapia cu doze mici de corticosteroizi administrați inhalator asociată, dacă situația o impune, terapiei cu agoniști β2 adrenergici cu durată scurtă de acțiune

Alte opțiuni terapeutice: inhibitorii de leucotriene, combinația dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune

Mențiuni: Comparativ cu administrarea de corticosteroizi, inhibitorii de leucotriene prezintă o eficacitate mai mică în controlul astmului bronșic.

Combinația dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune comparativ cu administrarea de corticosteroizi (monoterapie),

- determină o ameliorare mai rapidă a simptomelor și a valorilor FEV1,
- are un cost mai mare
- asigură un bun control al bolii, cu o rată de exacerbare a afecțiunii astmatice similară.

- **A treia treaptă: a.** combinația dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, administrată în doze mici, ca terapie de întreținere, asociată în caz de nevoie, cu un agonist β2 adrenergic cu durată scurtă de acțiune

b. combinația dintre un corticosteroid și formoterol ca terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor astmatice

  - este recomandată pacienților care prezintă ≥ 1 exacerbare în ultimul an

Alte opțiuni terapeutice: corticosteroizi administrați în doze medii

Terapia pentru copii (6-11 ani): corticosteroizi administrați în doze medii

Alte opțiuni terapeutice pentru copii (6-11 ani): combinația corticosteroid - agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, în doze mici

- **A patra treaptă: a.** combinația dintre un corticosteroid și formoterol ca terapie de întreținere și de ameliorare a simptomelor astmatice administrată în doze mici

b. combinația dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, administrată în doze medii, ca terapie de întreținere, asociată în caz de nevoie, cu un agonist β2 adrenergic cu durată scurtă de acțiune

Alte opțiuni terapeutice:

- combinația dintre un corticosteroid și agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune asociată cu tiotropium, terapie recomandată pentru pacienții cu vârste ≥12 ani, cu istoric de exacerbări
- combinația dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, administrată în doză mare, cu riscul de apariție a unui număr mai mare de reacții adverse și cu obținerea unui mic beneficiu suplimentar

- inhibitorii de leucotriene sau teofilină retard, recomandați pentru obținerea unui mai bun control al bolii la pacienții adulți

A cincea treaptă: asocieri terapeutice, ce includ tiotropium (recomandat pacienților cu istoric de exacerbări și vârsta≥12 ani), omalizumab (recomandat în cazurile de astm alergic sever, la pacienți cu vârsta≥6 ani), inhibitori de interleukină 5 (mepolizumab sau reslizumab-recomandați în cazurile de astm eozinofilic sever la pacienți cu vârsta ≥12 ani)

Alte opțiuni terapeutice: corticosteroizi administrați oral, în doze mici, cu riscul de apariție a reacțiilor adverse sistemice pe termen lung

Exemple de combinații dintre un corticosteroid și un agonist β2 adrenergic cu durată lungă de acțiune, utilizate în tratamentul astmului bronșic:

- beclometazonă + formoterol
- budesonid + formoterol,
- furoat de fluticazonă + vilanterol
- propionat de fluticazonă + formoterol
- propionat de fluticazonă + salmeterol
- mometazonă + formoterol

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul propus de solicitant a fost medicamentul cu DCI Combinații (Budesonidum + Formoterolum) corespunzător următoarelor denumiri comerciale: Symbicort Turbuhaler 80 micrograme / 4,5micrograme, Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme și Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/4,5 micrograme.

Medicamentul ales de către solicitant respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 860/2014, cu modificările şi completările ulterioare.

Calculul costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017.

Flutiform

- *Flutiform 50 micrograme/5micrograme*, este condiționat în cutie cu 1 flacon din Al (inhalator) prevăzut cu valva dozatoare și dispozitiv de administrare din PP x 120 doze suspensie de inhalat presurizată, introdus într-o pungă protectoare din folie laminat, având un preţ maximal cu TVA de 121,59 lei, costul pe doză (2 pufuri) fiind de 2,03 lei.

- *Flutiform 125 micrograme/5 micrograme*, este condiționat în cutie cu 1 flacon din Al (inhalator) prevăzut cu valva dozatoare și dispozitiv de administrare din PP x 120 doze suspensie de inhalat presurizată, introdus într-o pungă protectoare din folie laminat, având un preţ maximal cu TVA de 162,46 lei, costul pe doză (2 pufuri) fiind de 2,71 lei.

- *Flutiform 250 micrograme/10 micrograme*, este condiționat în cutie cu 1 flacon din Al (inhalator) prevăzut cu valva dozatoare și dispozitiv de administrare din PP x 120 doze suspensie de inhalat presurizată, introdus într-o pungă protectoare din folie laminat, având un preţ maximal cu TVA de 266,11 lei, costul pe doză (2 pufuri) fiind de 4,44 lei.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Conform RCP, pentru terapia de întreţinere doza recomandată este de două inhalări (pufuri) administrate de obicei de două ori pe zi, dimineaţa şi seara.

În aceste condiţii, costul anual al terapiei cu *Flutiform 50 micrograme/5micrograme* este **1477,84 lei** (2,03 lei/doză x 2doze/zi x 7 x 52).

Pentru *Flutiform 125 micrograme/5 micrograme,* costul anual al terapiei este **1972,88 lei** (2,71 lei/doză x 2doze/zi x 7 x 52).

Pentru *Flutiform 250 micrograme/10 micrograme,* costul anual al terapiei este **3232,32 lei** (4,44 lei/doză x 2doze/zi x 7 x 52).

Symbicort Turbuhaler

Symbicort **(Astra Zeneca AB, Suedia)** este condiţionat în cutie x 1 recipient multidoză x 60 doze prevăzut cu dispozitiv de administrare și dispozitiv indicator al numărului de doze.

Medicamentul este comercializat în trei concentraţii, respectiv:

- Symbicort(R) Turbuhaler(R) 80 micrograme / 4,5micrograme, cu un preţ maximal cu TVA de 75,32 lei, costul pe 1 inhalare/puf fiind de 1,26 lei
- Symbicort(R) Turbuhaler(R) 160 micrograme / 4,5micrograme, cu un preţ maximal cu TVA de 91,26 lei, costul pe 1 inhalare/puf fiind de 1,52 lei
- Symbicort(R) Turbuhaler(R) 320 micrograme / 9 micrograme, cu un preţ maximal cu TVA de 163,79 lei, costul pe 1 inhalare/puf fiind de 2,73 lei

Conform RCP, pentru terapia de întreţinere cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 80 micrograme / 4,5micrograme*, doza recomandată este de 1-2 inhalaţii, de două ori pe zi.

În aceste condiţii, costul anual al terapiei cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 80 micrograme / 4,5micrograme* este **1834,56 lei** (1,26 lei x 2 x 2/zi x 7 x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că *Flutiform 50 micrograme / 5 micrograme* este mai ieftin cu 19,44% decât *Symbicort(R) Turbuhaler(R)) 80 micrograme / 4,5micrograme,* rezultând un impact bugetar negativ faţă de comparator.

Conform RCP, pentru terapia de întreţinere cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 160 micrograme / 4,5micrograme*, doza recomandată este de 1-2 inhalaţii, de două ori pe zi.

În aceste condiţii, costul anual al terapiei cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 160 micrograme / 4,5micrograme* este **2213,12 lei** (1,52 lei x 2 x 2/zi x 7 x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că *Flutiform 125 micrograme / 5 micrograme* este mai ieftin cu 10,85% decât *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 160 micrograme / 4,5micrograme,* rezultând un impact bugetar negativ faţă de comparator.

Conform RCP, pentru terapia de întreţinere cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 320 micrograme / 9 micrograme*, doza recomandată este de 1 inhalaţie, de două ori pe zi.

În aceste condiţii, costul anual al terapiei cu *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 320 micrograme / 9 micrograme* este **1980,16 lei** (2,72 lei x 2/zi x 7 x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că *Flutiform 250 micrograme / 10 micrograme* este mai scump cu 63,23% decât *Symbicort(R) Turbuhaler(R) 320 micrograme / 9 micrograme,* rezultând un impact bugetar pozitiv faţă de comparator.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS – a publicat raportul de evaluare cu beneficiu terapeutic important	15	**30**
1.2.NICE– nu a publicat raportul de evaluare **SMC** –a publicat avizul favorabil rambursării	15	
1.3 IQWIG–nu a publicat raportul de evaluare **GB-A** – nu a publicat raportul de evaluare	0	
2. Statutul de compensare al medicamentului în statele membre ale UE	25	**25**
3. Costurile terapiei Flutiform 50 micrograme / 5 micrograme produce un impact bugetar negativ faţă de comparatorul Symbicort Turbuhaler 80 micrograme / 4,5 micrograme Flutiform 125 micrograme/5 micrograme produce un impact bugetar negativ faţă de comparatorul Symbicort Turbuhaler 160 micrograme/ 4,5 micrograme	30	**30**
TOTAL PUNCTAJ		**85 puncte**
3. Costurile terapiei – Flutiform 250 micrograme / 10 micrograme produce un impact bugetar pozitiv faţă de comparatorul Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme	0	**0**
TOTAL PUNCTAJ		**55 puncte**

7. PRECIZĂRI DETM

Comisia de contestații întrunită în 21.06.2017 a decis solicitarea opiniei Comisiei de Specialitate de Pneumologie din cadrul Ministerului Sănătății cu privire la următoarele aspecte:

1. particularizarea schemelor terapeutice în astm în acord cu practica medicală din România,
2. declararea dozei maxime de Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme,
3. precizarea procentului pacienților care necesită doza maximă de Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme, întrucât în RCP se specifică ,, *unii pacienţi pot necesita până la maxim 2 inhalaţii, de două ori pe zi* ‘’,

4. posibilitatea realizării switch-ului terapeutic de pe Flutiform 125 micrograme/5 micrograme la pacienții care necesită doza mare de Flutiform 250 micrograme / 10 micrograme pe Symbicort 320 micrograme/9 micrograme.

În răspunsul Comisiei de Pneumologie se menționează:

- *,,în practica medicală la nivel național, tratamentul astmului bronșic este efectuat conform ghidurilor internaționale Global Initiative for Asthma (GINA), European Respiratory Society (ERS) și American Thoracic Society (ATS)*
- *în ghidul GINA 2017, terapia astmului bronșic se realizează în 5 trepte în funcție de severitatea simptomelor. Dozele medii și mari de corticosteroid inhalator (CSI) în asociere cu bronhodilatator de lungă durată (BLDA) sunt recomandate în treapta 4 GINA, iar pentru treapta 5 sunt recomandate doar doze mari de CSI+BLDA,*
- *Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme, administrat de 2 ori pe zi, reprezintă o doză de 640 mcg budesonid, respectiv o doză medie necesară în treapta 4 GINA, iar 4 inhalații/zi, reprezintă o doză mare necesară în treapta 5 GINA*
- *o statistică a numărului de pacienți care utilizează doza maximă de Symbicort Turbuhaler 320 micrograme / 9 micrograme este dificil de realizat datorită variabilității tratamentului la aceste categorii de pacienți*
- *durata tratamentului este apreciată de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient*
- *modificarea schemei terapeutice pentru astmul bronșic se face numai la recomandarea medicului curant în baza ineficienței medicației care necesită înlocuire, în doze conform treptelor GINA (din care face parte pacientul) și în funcție de capacitatea pacientului de a utiliza corect dispozitivul de inhalare,,.*

Din răspunsul Comisiei se constată că schema terapeutică pentru astmul bronșic este variabilă, influențată de alegerea medicului prescriptor care o poate modifica dacă condițiile o impun (pacientul trece în altă treaptă GINA), începând cu o doză medie din combinația (Budesonidum + Formoterolum), respectiv Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme, 1 inhalație de 2 ori pe zi și ajungând, dacă situația o va impune, la doza maximă de 4 inhalații pe zi. În cazul în care se constată ineficiența tratamentului, medicamentul poate fi înlocuit și administrat în doze conform treptelor GINA.

Prin urmare, doza maximă de 4 inhalații pe zi din combinația (Budesonidum + Formoterolum), fiind utilizată doar în cazurile severe de astm bronșic, nu poate fi luată în considerare pentru efectuarea calculul comparativ al prețurilor terapiilor cu Flutiform 250 micrograme/10 micrograme versus Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme, în condițiile în care utilizarea dozei medii din medicamentul comparator (2 inhalații pe zi de Symbicort Turbuhaler 320 micrograme/9 micrograme) pentru calculul terapiilor generează un impact bugetar pozitiv.

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Combinații (Fluticasonum+Formoterolum) de concentrații 50micrograme/5micrograme și 125micrograme/5micrograme** 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.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NATIONALĂ A MEDICAMENTULUI SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 Bucureşti
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Combinații (Fluticasonum+Formoterolum) de concentrație 250 micrograme/10 micrograme nu întrunește punctajul de admitere** 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.*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Flutiform 50 micrograme /5 micrograme suspensie de inhalat presurizată, Flutiform 125 micrograme /5 micrograme suspensie de inhalat presurizată și Flutiform 250 micrograme/10 micrograme suspensie de inhalat presurizată,http://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_5438_07.03.13.pdf?s_den_com=flutiform&s_dci=&s_firm_tar_d=&s_forma_farm=&s_cod_atc=&s_cim=&anmPageSize=&ID=12984, accesat în martie 2017
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, FLUTIFORM50/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé, FLUTIFORM 125/5 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé , FLUTIFORM 250/10 µg/dose, suspension pour inhalation en flacon pressurisé *Avis* 26 juin 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12574_FLUTIFORM_IFFEZA_AFFERA_avis2_CT12574.pdf, *accesat în martie 2017*
3. Scottish Medicines Consortium, fluticasone proprionate and formoterol fumarate metered dose inhaler, 50microgram/5microgram, 125microgram/5 microgram 250microgram/10 microgram (flutiform®), *SMC No.* 736/11; https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fluticasone_Flutiform.pdf, accesat în martie 2017
4. 2017 Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, file:///C:/Users/cristiana.suciu/Downloads/wms-Main-pocket-guide_2017%20(1).pdf, accesat în martie 2017

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu