



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NINTEDANIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul altor boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv*

Data depunerii dosarului

23.07.2020

Numărul dosarului

11821

Actualizarea protocolului terapeutic prin adăugare de segment populațional



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Nintedanibum

1.2.1. DC: Ofev 100 mg capsule moi

1.2.2. DC: Ofev 150 mg capsule moi

1.3. Cod ATC: L01XE31

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația terapeutică evaluată): 13 iulie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	capsule moi
Concentrație	100 mg și 150 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Ambalaj cu 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 09.02.2021 [2]

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru medicamentul cu DC Ofev 100 mg capsule moi	5,292.71 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru medicamentul cu DC Ofev 100 mg capsule moi	88.21 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru medicamentul cu DC Ofev 150 mg capsule moi	10,376.35 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică pentru medicamentul cu DC Ofev 150 mg capsule moi	172.93 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Ofev 100 mg capsule moi și Ofev 150 mg capsule moi [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Ofev este indicat la adulți pentru tratamentul altor boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv	Doza recomandată este de nintedanib 150 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi.	Nu este menționată durata medie a tratamentului.



Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 ani)

Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici.

Nu este necesară ajustarea prealabilă a dozei pe baza vârstei pacientului. Necesitatea scăderii dozei poate fi mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, în vederea gestionării reacțiilor adverse.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), doza recomandată de Ofev este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), trebuie să fie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Siguranța și eficacitatea nintedanibului nu au fost investigate la pacienții cu insuficiență hepatică clasa B și C conform clasificării Child Pugh. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu Ofev.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Ofev la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 și actualizată la data de 09.12.2020, medicamentul cu DCI Nintedanibum este încadrat în P6.20: Fibroza pulmonară idiopatică, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, ce aparține de Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, fiind menționat la poziția 2 [3].*

Condițiile de rambursare corespunzătoare medicamentului Nintedanibum sunt specificate în protocolul terapeutic aferent DCI-urilor destinate Fibrozei Pulmonare Idiopatice, prevăzut în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea *protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista*



cuprinzând 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Acesta este redat în cele ce urmează:

„ DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ*)

*) Introdus prin O. nr. 1.463/1.036/2016 de la data de 27 decembrie 2016

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (anexa 1)
2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstițială uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult (> 40 ani și < 60 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestică, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente):
 - ✓ Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă
 - ✓ Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă
 - ✓ Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului.

b) criterii de includere tratament cu pirfenidonum:

.....

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criterii de excludere tratament cu nintedanibum

1. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia



2. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient;
3. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă;
5. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină.

b) criterii de excludere tratament cu pirfenidonum

.....

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de forma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum și în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

b) tratament cu pirfenidonum:

.....

NOTĂ. Cele două medicamente antifibrotice nu se asociază.

Efecte secundare. Medicul pneumolog curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni*
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)*
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)*

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

- a. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.*



b. Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei, sau în cazul unui efect considerat insuficient.

c. Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării fibrozei pulmonare idiopatice (vezi paragraful monitorizare).

Contraindicații:

a) **contraindicații utilizare nintedanibum:**

- Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți
- Hipersensibilitate la arahide sau soia
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic - Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale
- Tratament cu anticoagulate, indiferent de forma de administrare
- Accident vascular cerebral recent
- Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea
- Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții:

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung

Se oprește înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua la după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulate sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

b) **contraindicații utilizare pirfenidonum:**

.....

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere/excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat

7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică sau pacientul trece în grija altui medic pneumolog curant. Medicul pneumolog curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa Nr. 1

Criteria de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) tipică

- Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Leziunile predomină subpleural și bazal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superiori)
- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) probabilă

- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și bazal
- Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Pot exista opacități de tip "geam mat" suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP)

- Predominanța subpleurală și bazală
- Opacități de tip reticular de mică amploare
- Opacități de tip "geam mat" de mică amploare sau distorsiuni
- Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ - Leziuni care sugerează un alt diagnostic

- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Predominanța leziunilor de tip "geam mat"
- Micronoduli centrolobulari sau profunzi
- Opacități de tip condensare alveolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare și medii pulmonare

Anexa Nr. 2

Criteria histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstițială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică :

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcellară a fibrozei la nivelul parenchimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice

- *absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ*

2. *Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă:*

- *aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic*

ȘI

- *absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ*

SAU

- *aspect exclusiv de fagure de miere*

3. *Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) nedeterminată*

- *fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristici UIP secundar unei alte cauze*
- *unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ*

4. *Diagnostic alternativ :*

- *Caracteristici sau alte pattern-uri histologice ale altor pneumopatii interstițiale idiopatice (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)*
- *Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză etc.),, [4].*

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Creare adresabilitate pacienți

- ✓ **pacienți cu alte boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice (BPI) cu fenotip progresiv;**

Bolile pulmonare interstițiale fibrozante cronice cu fenotip progresiv aparțin grupului de afecțiuni respiratorii incluse sub termenul de „*pneumopatii interstițiale difuze*„.

Pneumopatiile interstițiale difuze cuprind un grup heterogen de boli pulmonare care determină o afectare difuză a parenchimului pulmonar, generând grade diferite de inflamație, fibroză și distorsiune arhitecturală. Procesele patologice, deși inițiate la nivelul interstițiului pulmonar, în mod frecvent includ și spațiul alveolar, căile respiratorii mici, vasele sau pleura. Infiltrarea anormală a structurilor anatomice bronhopulmonare interstițiale determină apariția simptomelor nespecifice, reprezentate în special de dispnee și tuse. Radiografia toracică evidențiază sindromul interstițial. Examenul radiologic standard are doar valoare de “semnal” pentru afectarea interstițială pulmonară, aprecierea detaliată a modificărilor interstițiale necesitând evaluare tomografică.



Pneumopatia interstițială difuză (infiltrantă) evoluează progresiv către insuficiență respiratorie restrictivă cronică.

Etiologic, pneumopatiile interstițiale difuze constituie un grup heterogen de boli care pot fi clasificate în 5 categorii:

- 1) Pneumopatia interstițială difuză idiopatică, inclusiv fibroză pulmonară idiopatică, Pneumopatia interstițială difuză neclasificabilă, Pneumopatia interstițială nespecifică;
- 2) Pneumopatia interstițială difuză autoimună, cum ar fi pneumopatia interstițială difuză asociată artritei reumatoide, pneumopatia interstițială difuză asociată cu scleroza sistemică, Pneumopatia interstițială difuză conjunctivă de tip mixt;
- 3) Pneumopatiile de hipersensibilitate;
- 4) Granulomatoza incluzând sarcoidoza;
- 5) Alte pneumopatii interstițiale difuze, în special cele post-expunere.

Unii pacienți cu pneumopatii interstițiale difuze fibrozante pot dezvolta un fenotip progresiv, similar cu cel observat în fibroza pulmonară idiopatică.

Pacienții diagnosticați cu boală pulmonară interstițială fibrozantă cronică cu fenotip progresiv prezintă deteriorarea funcției pulmonare, a calității vieții, agravarea simptomelor respiratorii în pofida tratamentului convențional și asociază o supraviețuire redusă.

Nu există criterii stabilite pentru definirea unui fenotip progresiv de fibroză. Evoluția progresivă a fibrozei poate fi constatată în pofida tratamentului optim administrat.

Parametrii urmăriți în practica clinică pentru a măsura progresia unei boli pulmonare interstițiale difuze sunt în general reprezentați de:

- o scădere absolută a capacității vitale forțate (FVC) de cel puțin 5% sau,
- o scădere absolută a valorii aferente DL_{CO} de cel puțin 15% sau,
- amplificarea simptomelor respiratorii sau extinderea fibrozei evidențiată la examinarea cu ajutorul tomografiei computerizate de înaltă rezoluție însoțită de o așa-numită scădere marginală a FVC (între 5 și 10%) sau o scădere a DLCO.

Capacitatea de difuziune a gazelor (DL_{CO}) este adeseori scăzută în pneumopatiile interstițiale difuze, însă această reducere nu este specifică. Scăderea DL_{CO} este determinată, în parte, de îngroșarea membranei alveolo-capilare, însă într-o măsură mai mare de modificarea raportului ventilație/perfuzie alveolară. De menționat, că severitatea reducerii DLCO nu se corelează cu stadiul bolii.



Dintre metodele imagistice utilizate în evaluarea pacienților cu pneumopatii interstițiale difuze, tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) are sensibilitatea și specificitatea cea mai mare și ea este indicată ca parte componentă a evaluării inițiale.

Creșterea fibrozei pulmonare vizibile la CT cu agravarea simptomelor respiratorii și / sau deteriorarea testelor respiratorii indică diagnosticul de boală pulmonară interstițială fibrozantă cronică cu fenotip progresiv.

În prezent, nu există tratament curativ pentru această patologie, scopul principal al tratamentului fiind acela de a ameliora simptomele și de a stabili sau de a reduce rata de progresie a bolii. În acest scop sunt utilizate medicamente precum azatioprina, corticosteroizii cu administrare orală, ciclofosfamida, micofenolatul mofetil sau anti TNF-alfa.

Medicamentul nintedanib este un inhibitor de tirozin kinază cu moleculă mică, acțiunea sa inhibitoare incluzând receptorii factorului de creștere derivat din plachetele (PDGFR) α și β , receptorii factorului de creștere fibroblastic (FGFR) 1-3 și RFCEV 1-3. În plus, nintedanibul inhibă kinazele Lck (tirozin-protein kinaza specifică limfocitelor), Lyn (tirozin-protein kinaza lyn), Src (proto-oncogena tirozin-protein kinază src) și CSF1R (receptorul factorului 1 de stimulare a coloniilor). Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare al adenosin trifosfat (ATP) al acestor kinaze și blochează cascadele de semnalizare intracelulară, care s-a demonstrat că sunt implicate în patogeneză remodelării țesutului fibrotic în bolile pulmonare interstițiale.

Eficacitatea clinică a nintedanibului a fost studiată la pacienți cu alte BPI fibrozante cronice cu fenotip progresiv în cadrul unui studiu clinic de fază III în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, studiul INBUILD. Pacienții cu fibroză pulmonară idiopatică au fost excluși. Pacienții cu diagnostic clinic de BPI fibrozantă cronică au fost selectați dacă aveau fibroză relevantă (caracteristici fibrotice peste 10%) la HRCT și prezentau semne clinice de progresie (definită printr-o scădere a CVF \geq 10%, o scădere a CVF \geq 5% și $<$ 10% cu agravarea simptomelor sau a rezultatelor de imagistică sau cu agravarea simptomelor și a rezultatelor de imagistică, toate în intervalul de 24 luni anterior selectării).

Cerința a fost ca pacienții să aibă o valoare CVF mai mare sau egală cu 45% din cea anticipată și o valoare DLCO între 30% și 80% din cea anticipată.

O altă cerință a fost ca boala pacienților să fi progresat în pofida abordării terapeutice considerate adecvate în practica clinică pentru BPI relevantă a pacientului.

În acest studiu au fost randomizați 663 pacienți în raport de 1:1 pentru a li se administra nintedanib 150 mg de două ori pe zi sau placebo echivalent timp de cel puțin 52 săptămâni. Expunerea mediană la nintedanib pe parcursul întregului studiu a fost 17,4 luni, iar expunerea medie la nintedanib pe parcursul întregului studiu a fost 15,6 luni.



Randomizarea a fost stratificată pe baza modelului fibrotic la HRCT, conform evaluării la nivel central. Au fost randomizați 412 pacienți cu un model fibrotic similar pneumoniei interstițiale obișnuite (PIO) la HRCT și 251 pacienți cu alte modele fibrotice la HRCT.

În cadrul acestui studiu au fost definite pentru analiză 2 populații co-principale: toți pacienții (populația globală) și pacienții cu model fibrotic similar PIO la HRCT. Pacienții cu alte modele fibrotice la HRCT au reprezentat populația „complementară”.

Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de rata anuală de scădere a capacității vitale forțate (CVF) (în ml) în decurs de 52 săptămâni.

Principalele criterii finale secundare de evaluare au fost reprezentate de modificarea absolută a scorului total la Chestionarul King pentru boala pulmonară interstițială, forma scurtă (K-BILD) în săptămâna 52, timpul până la prima exacerbare acută a BPI sau decesul în decurs de 52 săptămâni și timpul până la deces în decurs de 52 săptămâni.

Vârsta medie a pacienților (abatere standard [AS, min-max] a fost 65,8 (9,8; 27-87) ani și o CVF procentuală medie anticipată de 69,0% (15,6; 42-137). Diagnosticul clinic de BPI subiacentă în grupurile reprezentate în studiu au fost:

- pneumonită de hipersensibilitate (26,1%),
- BPI autoimune (25,6%),
- pneumonie interstițială idiopatică nespecifică (18,9%),
- pneumonie interstițială idiopatică neclasificată (17,2%) și
- alte BPI (12,2%).

Rata anuală de scădere a valorii CVF (în ml) în decurs de 52 săptămâni s-a redus semnificativ cu 107,0 ml la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei eficacități relative a tratamentului de 57,0%.

Pe parcursul întregului studiu, proporția de pacienți cu cel puțin un eveniment de prima exacerbare acută a BPI sau deces a fost 13,9% în grupul cu nintedanib și 19,6% în grupul cu placebo. Riscul relativ (RR) a fost 0,67 (ÎI 95%: 0,46; 0,98; valoarea p nominală=0,0387), ceea ce indică o reducere cu 33% a riscului de prima exacerbare acută a BPI sau deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo.

Riscul de deces a fost mai scăzut în grupul cu nintedanib comparativ cu grupul cu placebo. RR a fost 0,78 (ÎI 95%: 0,50; 1,21; valoarea p nominală=0,2594), ceea ce indică o reducere cu 22% a riscului de deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo.

În cadrul studiului clinic INBUILD, riscul de progresie (scădere absolută $\geq 10\%$ a CVF% anticipate) sau de deces a fost redus la pacienții tratați cu nintedanib. Proporția pacienților cu un eveniment a fost 35,2% în grupul cu nintedanib și 48,3% în grupul cu placebo. RR a fost 0,66 (ÎI 95%: 0,53; 0,83; p=0,0003), ceea ce indică o reducere cu



34% a riscului de progresie (scădere absolută $\geq 10\%$ a CVF% anticipate) sau deces la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo.

Modificarea absolută medie ajustată a scorului domeniului dispneei cu simptome aferente traiului cu fibroză pulmonară (Living with Pulmonary Fibrosis L-PF) față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost 4,28 în grupul cu nintedanib comparativ cu 7,81 în grupul cu placebo. Diferența medie ajustată între grupuri în favoarea nintedanib a fost -3,53 (Î 95%: -6,14; -0,92; valoarea p nominală=0,0081). Modificarea absolută medie ajustată a scorului domeniului tusei cu simptome aferente L-PF față de momentul inițial în săptămâna 52 a fost -1,84 în grupul cu nintedanib comparativ cu 4,25 în grupul cu placebo. Diferența medie ajustată între grupuri în favoarea nintedanib a fost -6,09 (Î 95%: -9,65; -2,53; valoarea p nominală=0,0008) [1,5,7,8].

2.2. Informații privind rambursarea medicamentului în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declarației solicitantului medicamentul cu DCI Nintedanibum este rambursat în 6 state membre ale Uniunii Europene : Austria, Republica Cehă, Ungaria, Germania, Suedia și Luxemburg.

2.3. Nivel similar de compensare

Medicamentul cu DCI Nintedanibum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în Sublista C *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%*, Secțiunea C2, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc*, programul P6.20: Fibroză pulmonară idiopatică, poziția 2.

3. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Nintedanibum** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru adăugare 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*.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al



DCI Nintedanibum cu indicația: „*la adulți pentru tratamentul altor boli pulmonare interstițiale fibrozante cronice cu fenotip progresiv,*” astfel încât medicamentul să se administreze și acestui segment populațional.

Referințe bibliografice

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Ofev 100 mg capsule moi și Ofev 150 mg capsule moi
2. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021
3. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020
4. ORDIN*) emis de **Ministerul Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008** pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021
5. Commission de la Transparence Avis 16 Decembre 2020, nintédanib OFEV 100 mg et 150 mg, capsules molles
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report OFEV, Procedure No. EMEA/H/C/003821/II/0027, EMA/315975/2020, 28 May 2020
7. Crișan Alexandru et al., Curs de pneumologie pentru studenți, Timisoara, 2019
8. Butnaru Victor, Pneumonitele Interstițiale Idiopatice, Chișinău, 2007

Raport finalizat la data de 25.02.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU