



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PIRFENIDONUM

INDICAȚIE:

TRATAMENTUL FIBROZEI PULMONARE IDIOPATICE UȘOARE PÂNĂ LA MODERATE

Data depunerii dosarului	9777
Numărul dosarului	14.12.2018

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin:

- ❖ **inclusiunea pacienților pentru care este necesară continuarea tratamentului cu pirfenidonum prin înlocuirea formei farmaceutice-capsulă cu altă formă farmaceutică-comprimat filmat**



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pirfenidonum
1.2.1. DC: Esbriet 267 mg comprimate filmate
1.2.2. DC: Esbriet 801 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L04AX05
1.4. Data eliberării APP: 28 februarie 2011
1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	267 mg și 801 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Esbriet 267 mg comprimate filmate	Ambalaj multiplu: 252 comprimate filmate (3 cutii fiecare conținând 4 blistere x 21 comprimate filmate)
Mărimea ambalajului pentru Esbriet 801 mg comprimate filmate	4 blistere fiecare conținând 21 comprimate filmate (84 în total)

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Esbriet 267 mg comprimate filmate	9828.34 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Esbriet 267 mg comprimate filmate	39 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Esbriet 801 mg comprimate filmate	9828.61 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Esbriet 801 mg comprimate filmate	117 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Esbriet

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Esbriet este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI) ușoare până la moderate.	La inițierea tratamentului, doza trebuie crescută treptat până la doza zilnică recomandată de 2403 mg/zi în decursul unei perioade de 14 zile, după cum urmează: • Zilele 1-7: o doză de 267 mg administrată de trei ori pe zi (801 mg/zi) • Zilele 8-14: o doză de 534 mg administrată de trei ori pe zi (1602 mg/zi) • Începând cu ziua 15: o doză de 801 mg administrată de trei ori pe zi (2403 mg/zi). Doza zilnică recomandată de Esbriet pentru tratamentul de întreținere este de 801 mg de trei ori pe zi împreună cu alimente, în total 2403 mg/zi. Nu se recomandă doze de întreținere mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient.	Nu este menționată.



1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu ultimul amendament din data de 15 octombrie 2018, medicamentul este menționat în SUBLISTA C aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%* la SECȚIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever, P6.20: Fibroza pulmonară idiopatică.*

În prezent, sunt incluse 2 medicamente în programul național destinat fibrozei pulmonare idiopatice: pirfenidonum și nintedanibum.

Condițiile de rambursare pentru pirfenidonum, prevăzute 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, sunt:

I. Indicație terapeutică:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți

II. 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" (Tabelul 1) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau posibilă (Tabel 1)*

2. *Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (Tabel 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu o biopsie pulmonară cu aspect de Pneumonie interstițială uzuală posibilă (Tabel 2).*

Tabel 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară:

1. *Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 elemente prezente)*

- *Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal*
- *Imaginile sunt de tip reticular*
- *Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii de tracțiune*
- *Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)*

2. *Pneumonie Interstițială Uzuală (UIP) posibilă (toate cele 3 elemente prezente)*

- *Leziunile de fibroză predomină subpleural și bazal*
- *Imaginile sunt de tip reticular*
- *Absența elementelor care să sugereze alt diagnostic (oricare de la punctul 3)*

3. *Elemente care nu sugerează pneumopatie Interstițială uzuală (UIP) (oricare dintre aceste elemente)*



- Predominența leziunilor la nivelul zonelor pulmonare superioare sau mijlocii
- Predominența peribronhovasculară a leziunilor pulmonare
- Leziuni extinse în geam mat (mai extinse decât imaginile reticulare)
- Micronoduli numeroși (bilaterali, cu predominență în lobii superiori)
- 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)
- Condensare a cel puțin unui segment/lob pulmonar

Tabel 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de pneumonie interstițială uzuală

- 1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică (toate cele 4 criterii)**
 - aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, \pm zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
 - distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
 - prezența de focare fibroblastice
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
- 2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă (toate cele trei criterii sau criteriul alternativ)**
 - aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, \pm zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
 - prezența a unuia din (dar nu a ambelor): distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar SAU prezența de focare fibroblastice
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
 - SAU
 - aspect exclusiv de fagure de miere
- 3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) posibilă (toate cele trei criterii)**
 - afectare difuză sau parcelară a parenhimului pulmonar prin fibroză, cu sau fără inflamație interstițială asociată
 - absența altor aspecte caracteristice pentru UIP (vezi 1)
 - absența aspectelor împotriva diagnosticului de UIP și care sugerează un diagnostic alternativ (vezi 4)
- 4. Aspect non-UIP (oricare din cele de mai jos)**
 - membrane hialine
 - pneumonie în organizare

III. Criterii de includere:

1. Adult, cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat)



5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

- Capacitate vitală forțată cuprinsă între 50 și 90% din valoarea prezisă
- Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă
- Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

IV. Criterii de excludere:

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală $> x 1 N$, ALAT sau ASAT $> 3 X N$, fosfataza alcalină $> x 2,5 N$)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

IV. Tratament:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamentului.

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). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: trei capsule a 267 mg de trei ori pe zi (2403 mg/zi), la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate întrerupe tratamentul 1 - 2 săptămâni. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Întreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema inițială.

Durata: Pirfenidonum 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.

NOTĂ:

Cele două medicamente antifibrotice (nintedanibum și pierfenidonum) nu se asociază.

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

VI. 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)



VII. 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).

VIII. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți
- Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală $> x 1 - 2 N$, ALAT sau ASAT $> 3 X N$ și fosfataza alcalină $> 2,5 x N$)
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei $< 30 \text{ ml/min}$)

IX: Prescriptori

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

1.11. Populația țintă conform legislației actuale

- ★ pacienți care respectă criteriile de includere și excludere pentru tratamentul cu pirfenidonum, prevăzute în Ordinul MS/CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare

1.12. Opțiunile terapeutice pentru fibroza pulmonară idiopatică recomandate de ghidul european de tratament

Ghidul clinic pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice aprobat de către Societatea Europeană pentru boli respiratorii publicat în anul 2015, recomandă administrarea următoarelor medicamente:

1. nintedanib
2. pirfenidona
3. inhibitori de pompă de protoni, antagoniști de receptori histaminergici de tipul H2.

1. Nintedanib

Nintedanib este un inhibitor de tirozin kinază, care acționează asupra receptorilor factorilor de creștere implicați în proliferarea, migrarea și diferențierea fibroblaștilor/miofibroblaștilor pulmonari, celule caracteristice în patologia fibrozei pulmonare idiopatice. Nintedanib inhibă proliferarea, migrarea și transformarea în miofibroblaști a fibroblaștilor pulmonari umani la pacienții cu FPI.

Rezultatele studiilor clinice efectuate au arătat că administrarea de nintedanib pacienților cu FPI determină reducerea ratei exacerbărilor acute și reducerea declinului anual al capacității vitale forțate, comparativ cu pacienții care au primit placebo.



2. Pirfenidona

Datele existente sugerează că pirfenidona exercită proprietăți atât antifibrotice, cât și antiinflamatoare într-o varietate de sisteme in vitro și modele animale de fibroză pulmonară.

Rezultatele studiilor clinice efectuate au arătat că tratamentul cu pirfenidonă reduce declinul capacității vitale forțate, crește distanța parcursă în timpul unui test de mers pe jos de șase minute și crește supraviețuirea fără progresia bolii în cazul pacienților diagnosticați cu FPI, comparativ cu cei care au primit placebo.

3. Inhibitori de pompă de protoni și antagoniști de receptori histaminergici de tipul H2

Boala de reflux gastro-esofagiană a fost diagnosticată la aproximativ 90% dintre pacienții cu FPI și constituie un factor de risc pentru apariția pneumoniei de aspirație. Administrarea inhibitorilor de pompă de protoni sau antagoniștilor de receptori histaminergici de tipul H2, pacienților cu FPI reduce riscul apariției pneumoniei de aspirație.

O altă abordare terapeutică este transplantul pulmonar, destinat pacienților cu forme moderate spre severe de FPI.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- pacienți pentru care este necesară continuarea tratamentului cu pirfenidonum prin înlocuirea formei farmaceutice-capsulă cu altă formă farmaceutică-comprimat filmat

2.2. Nivel de compensare similar

Actual, medicamentul cu DCI pirfenidonum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C2, în Programul național destinat tratării fibrozei pulmonare idiopatică.

În prezent, este compensată forma farmaceutică capsule de pirfenidonum de concentrație 267 mg. Întrucât la nivel global, compania Roche va sista producția formei farmaceutice capsule pentru medicamentul Esbriet 267 mg iar stocurile existente în România la data de 10.09.2018, pot asigura tratamentul pacienților cu fibroză pulmonară idiopatică pentru aproximativ 6 luni, deținătorul autorizației de punere pe piață, a solicitat ANMDM, completarea protocolului de prescriere a medicamentului pirfenidonum prin includerea unei noi forme farmaceutice, respectiv comprimate filmate de concentrație 267 mg și respectiv de concentrație 801 mg (care ar determina creșterea complianței pacienților la tratament).



2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Medicamentul cu DCI pirfenidonum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Belgia, Bulgaria, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Polonia, Slovenia și Suedia.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI pirfenidonum întrunește criteriile de extindere a indicațiilor deja compensate a medicamentelor (grupe noi de pacienți în cadrul aceleiași indicații de boală) prin actualizarea protocolului de prescriere pentru DCI (medicamente notate cu **, *** sau ****).

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 a DCI pirfenidonum cu includerea pacienților pentru care este necesară continuarea tratamentului cu pirfenidonum prin înlocuirea formei farmaceutice-capsulă cu altă formă farmaceutică-comprimat filmat.

DETM

Dr. Cristiana Suci Livadaros