



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TEZEPelumabum

INDICAȚIE: *ca terapie adăugată de întreținere la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm bronșic sever care este inadecvat controlat prin administrarea unor doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere*

Data depunerii dosarului

25.07.2023

Numărul dosarului

23381

PUNCTAJ: 65 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tezepelumabum

1.2. DC: Tezspire 210 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: R03DX11

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 19 septembrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Suedia

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrație	210 mg
Calea de administrare	injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut de 1,91 ml sol conține tezepelumab 210 mg (110mg/ml)

1.8. Preț conform avizului de preț emis de către Ministerul Sănătății cu nr. 337821/25.07.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	5664, 49 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5664, 49 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tezspire

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tezspire este indicat ca terapie adăugată de întreținere la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm bronșic sever care este inadecvat controlat prin administrarea unor doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.	Doza recomandată este 210 mg tezepelumab administrată prin injecție subcutanată la fiecare 4 săptămâni.	Durata medie a tratamentului nu este specificată. Tezspire este indicat pentru tratamentul de lungă durată.

PRECIZĂRI DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Tezepelumabum pentru indicația „*Tezspire este indicat ca terapie adăugată de întreținere la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm bronșic sever care este inadecvat controlat prin administrarea unor doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere*”, a propus aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.



DETM consideră că aplicarea acestor criterii este adecvată, fiind în acord cu prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

2. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Eficacitatea tezepelumab a fost evaluată în cadrul a două studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, cu grupuri paralele, controlate cu placebo (PATHWAY și NAVIGATOR) cu durata de 52 de săptămâni, la care au participat 1609 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm sever. În ambele studii, pacienții au fost înrolați fără a fi necesară detectarea unui nivel minim inițial al eozinofilelor sanguine sau al altor biomarkeri inflamatori (de exemplu, FeNO sau IgE).

PATHWAY a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni, care a înrolat 550 de pacienți (cu vârsta de 18 ani și peste) cu astm sever, necontrolat, care au primit tratament cu tezepelumab 70 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, tezepelumab 210 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni, tezepelumab 280 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni sau placebo. Pacienții eligibili au avut istoric de cel puțin 2 exacerbări ale astmului pentru care au primit tratament cu corticosteroizi orali sau sistemici sau 1 exacerbare a astmului care a necesitat spitalizare în ultimele 12 luni.

NAVIGATOR a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni, care a înrolat 1061 de pacienți (adulti și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste) cu astm sever, necontrolat, care au primit tratament cu tezepelumab 210 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni sau placebo. Pacienții eligibili au avut istoric cu cel puțin 2 exacerbări ale astmului care au necesitat tratament cu corticosteroizi orali sau sistemici sau care au necesitat spitalizare în ultimele 12 luni.

Atât în cadrul studiului PATHWAY, cât și în cadrul studiului NAVIGATOR, pacienții eligibili au avut scorul Chestionarului de control al astmului 6 (ACQ-6) (Asthma Control Questionnaire 6) mai mare sau egal cu 1,5 la screening și funcția pulmonară redusă la momentul inițial al studiului (VEMS pre-bronhodilatator sub 80% din valoarea prezisă la adulți și sub 90% din valoarea prezisă la adolescenți). Aceștia se aflau în tratament de întreținere cu corticosteroizi inhalatori (CSI) în doză medie sau mare și cel puțin un tratament suplimentar de control al astmului cu sau fără corticosteroizi orali (CSO).

Doza mare de CSI a fost definită ca având o valoare > 500 μg propionat de fluticazonă sau echivalent pe zi. Doza medie de CSI a fost definită ca fiind > 250 până la 500 μg propionat de fluticazonă sau echivalent pe zi în studiul PATHWAY și ca 500 mcg propionat de fluticazonă sau echivalent pe zi în studiul NAVIGATOR. Pacienții au continuat tratamentul de fond pentru astm pe toată durata studiilor.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale pacienților din aceste două studii sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Tabel nr. 1: Demographics and baseline characteristics of asthma trials

	PATHWAY N=550	NAVIGATOR N=1059
Mean age (year) (SD)	52 (12)	50 (16)
Female (%)	66	64
White (%)	92	62
Black or African American (%)	3	6
Asian (%)	3	28
Hispanic or Latino (%)	1	15
Mean duration of asthma, (years) (SD)	17 (12)	22 (16)
Never smoked (%)	81	80
High-dose ICS use (%)	49	75
OCS use (%)	9	9
Mean number of exacerbations in previous year (SD)	2.4 (1.2)	2.8 (1.4)
Mean baseline % predicted FEV ₁ (SD)	60 (13)	63 (18)
Mean pre-bronchodilator FEV ₁ (L) (SD)	1.9 (0.6)	1.8 (0.7)
Mean post-bronchodilator FEV ₁ reversibility (%) (SD)	23 (20)	15 (15)
Mean baseline blood EOS count (cells/ μ L) (SD)	371 (353)	340 (403)
Blood EOS count \geq 150 cells/ μ L (%)	76	74
Positive allergic status (%) ^a	46	64
Mean FeNO (ppb) (SD)	35 (39)	44 (41)
FeNO \geq 25 ppb (%)	44	59
Mean ACQ-6 (SD)	2.7 (0.8)	2.8 (0.8)
Blood EOS count \geq 150 cells/ μ L and FeNO \geq 25 ppb (%)	38	47

^a Positive allergic status as defined by a positive serum IgE result specific to any perennial aeroallergen in the FEIA panel. ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; EOS, Eosinophils; FEIA, Fluorescent enzyme immunoassay; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, Forced expiratory volume in one second; ICS, Inhaled corticosteroid; IgE, Immunoglobulin E; OCS, Oral corticosteroid; ppb, Parts per billion; SD, Standard deviation.

Criteriul principal de evaluare în studiile PATHWAY și NAVIGATOR a fost reprezentat de rata exacerbărilor severe ale astmului, măsurată pe parcursul a 52 de săptămâni. Exacerbările severe ale astmului au fost definite ca fiind agravarea astmului pentru care a fost necesară utilizarea sau creșterea dozei de corticosteroizi orali sau sistemici cel puțin 3 zile sau o singură injecție cu corticosteroizi de tip depozit și/sau consultații la unitatea de primire urgențe urmate de utilizarea de corticosteroizi orali sau sistemici și/sau spitalizare.

Atât în studiul PATHWAY, cât și în studiul NAVIGATOR, s-au înregistrat reduceri semnificative ale ratei anualizate a exacerbărilor severe ale astmului bronșic la pacienții tratați cu tezepelumab, comparativ cu placebo.

Pacienții tratați cu tezepelumab au avut mai puține exacerbări pentru care au fost necesare vizite la unitatea de primire urgențe și/sau spitalizare comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

În studiile PATHWAY și NAVIGATOR, exacerbările severe ale astmului care au necesitat vizite la unitatea de primire urgențe și/sau spitalizare au fost reduse cu 85% și, respectiv, 79% cu tezepelumab 210 mg subcutanat la 4 săptămâni.

Table 2: Rate of severe exacerbations at week 52 in NAVIGATOR

	Tezepelumab (N=528)	Placebo (N=531)
Annualised severe asthma exacerbation rate		
Rate	0.93	2.10
Rate ratio (95% CI)	0.44 (0.37, 0.53)	
p-value	<0.001	

a Time at risk is defined as the total duration of time in which a new exacerbation can occur (i.e. total follow-up time minus time during exacerbation and 7 days after). CI, Confidence interval

Table 3: Rate of severe exacerbations at week 52 in PATHWAY

	Tezepelumab (N=137)	Placebo (N=138)
Annualised severe asthma exacerbation rate		
Rate	0.20	0.72
Rate ratio (95% CI)	0.29 (0.16, 0.51)	
p-value	<0.001	

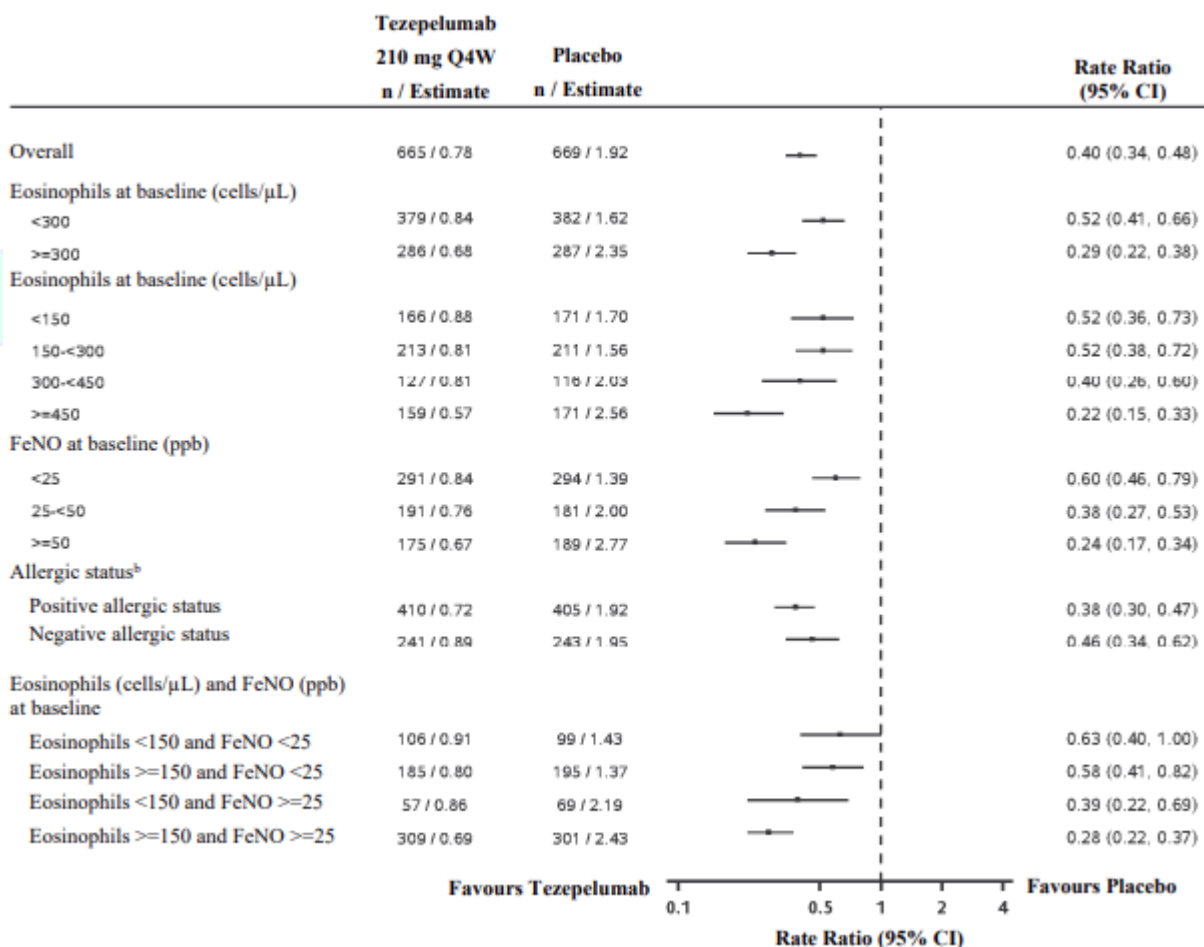
A Time at risk is defined as the total follow-up time.

CI, Confidence interval

În studiul NAVIGATOR, tezepelumab a demonstrat o reducere a ratei exacerbărilor severe ale astmului, indiferent de nivelurile inițiale ale eozinofilelor sanguine, FeNO, precum și a statusului alergic (determinat de o IgE specifică alergenilor respiratori pereni). Rezultate similare au fost observate în cadrul studiului PATHWAY.

În studiul NAVIGATOR, reducerile ratei exacerbărilor severe ale astmului au crescut odată cu creșterea numărului inițial de eozinofile din sânge și a valorilor FeNO (raportul ratelor = 0,79 [Î 95%: 0,48, 1,28] pentru pacienții cu numărul inițial de eozinofile din sânge < 150 celule/ μ L și FeNO inițial < 25 ppb; raportul ratelor = 0,30 [Î 95%: 0,23, 0,40] pentru pacienții cu număr inițial de eozinofile din sânge \geq 150 celule/ μ L și FeNO inițial \geq 25 ppb).

Figure 1: Annualised severe asthma exacerbation rate ratio over 52 weeks across different baseline biomarkers for the Full Analysis Set (pooled NAVIGATOR and PATHWAY)



a Time at risk is defined as the total duration of time in which a new exacerbation can occur (i.e. total follow-up time minus time during exacerbation and 7 days after). b Allergic status as defined by a serum IgE result specific to any perennial aeroallergen in the FEIA panel.

Modificarea valorii VEMS față de valoarea inițială a fost un criteriu secundar de evaluare în studiul NAVIGATOR. Comparativ cu placebo, tezepelumab a determinat îmbunătățirea semnificativă clinic a modificării medii a VEMS față de valoarea inițială.

Modificările scorurilor ACQ-6, a Chestionarului standardizat privind calitatea vieții pacienților cu astm bronșic cu vârsta de 12 ani și peste [AQLQ(S)+12] și a scorurilor medii săptămânale ale Jurnalului simptomelor în astm (ASD) față de valorile inițiale au fost criteriile secundare de evaluare în studiul NAVIGATOR.



Severitatea wheezing-ului, a dificultăților la respirație, a tusei și a senzației de constricție toracică au fost evaluate de două ori pe zi (dimineața și seara). Trezirea nocturnă și activitatea au fost evaluate zilnic. Scorul total ASD a fost calculat ca medie a 10 itemi.

Îmbunătățiri ale scorurilor ACQ-6 și AQLQ(S)+12 au fost observate după primele 2 săptămâni și respectiv, 4 săptămâni după administrarea tezepelumab și s-au menținut până la săptămâna 52 în ambele studii.

Table 4: Results of key secondary endpoints at week 52 in NAVIGATOR

	Tezepelumab	Placebo
Pre-bronchodilator FEV₁		
N	527	531
LS Mean Change from Baseline (L)	0.23	0.10
LS Mean Difference from Placebo (L) (95% CI)	0.13 (0.08, 0.18)	
p-value	<0.001	
AQLQ(S)+12 total score		
N	525	526
LS Mean Change from Baseline	1.48	1.14
Difference from Placebo (95% CI)	0.33 (0.20, 0.47)	
p-value	<0.001	
ACQ-6 score		
N	527	531
LS Mean Change from Baseline	-1.53	-1.20
Difference from Placebo (95% CI)	-0.33 (-0.46, -0.20)	
p-value	<0.001	
ASD		
N	525	531
LS Mean Change from Baseline	-0.70	-0.59
Difference from Placebo (95% CI)	-0.11 (-0.19, -0.04)	
p-value	0.004	

a Estimates are derived from a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) using all available data from patients with at least 1 change from baseline value, including data post-discontinuation. ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; AQLQ(S)+12, Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire for 12 years and older; ASD Asthma Symptom Diary; CI, Confidence interval; FEV₁, Forced expiratory volume in one second; LS, Least square; N, Number of patients contributing to the analysis (FA) with at least 1 change from baseline value

Dintre cei 665 de pacienți cu astm expuși la tezepelumab 210 mg subcutanat la fiecare 4 săptămâni în studiile PATHWAY și NAVIGATOR, 119 pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, dintre care 32 de pacienți aveau vârsta de 75 de ani sau peste.



Siguranța la aceste grupe de vârstă a fost similară cu cea a populației globale a studiului. Eficacitatea la aceste grupe de vârstă a fost similară cu cea a populației globale în studiul NAVIGATOR. Studiul PATHWAY nu a inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina eficacitatea la această grupă de vârstă.

82 de adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, cu astm sever, necontrolat, au fost înrolați în studiul NAVIGATOR și li s-a administrat tratament cu tezepelumab (n=41) sau placebo (n=41). Dintre cei 41 de adolescenți cărora li s-a administrat tezepelumab, 15 aveau tratament cu CSI în doze mari la momentul inițial. Rata anualizată de exacerbare a astmului observată la adolescenții tratați cu tezepelumab a fost 0,68 comparativ cu 0,97 pentru placebo (raportul ratelor 0,70; ÎI 95% 0,34, 1,46).

Modificarea medie a valorilor VEMS față de valoarea inițială, observată la adolescenții tratați cu tezepelumab a fost 0,44 l comparativ cu 0,27 l pentru placebo (diferență medie LS 0,17 l; ÎI 95% -0,01, 0,35). Răspunsurile farmacodinamice la adolescenți au fost, în general, similare cu cele ale populației globale din studiu.

În cadrul studiului NAVIGATOR, au fost depistați anticorpi anti-medicament (ADA) în orice moment la 26 (4,9%) din 527 de pacienți la care s-a administrat tezepelumab în schema recomandată pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni. Dintre acești 26 de pacienți, 10 pacienți (1,9% dintre pacienții tratați cu tezepelumab) au dezvoltat ADA în timpul tratamentului și 1 pacient (0,2% dintre pacienții tratați cu tezepelumab) a dezvoltat anticorpi neutralizanți. Titrurile ADA au fost în general scăzute și adesea tranzitorii. Nu s-au găsit dovezi ale impactului ADA asupra farmacocineticii, farmacodinamicii, eficacității sau siguranței.

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Tezspire în una sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în astm.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic

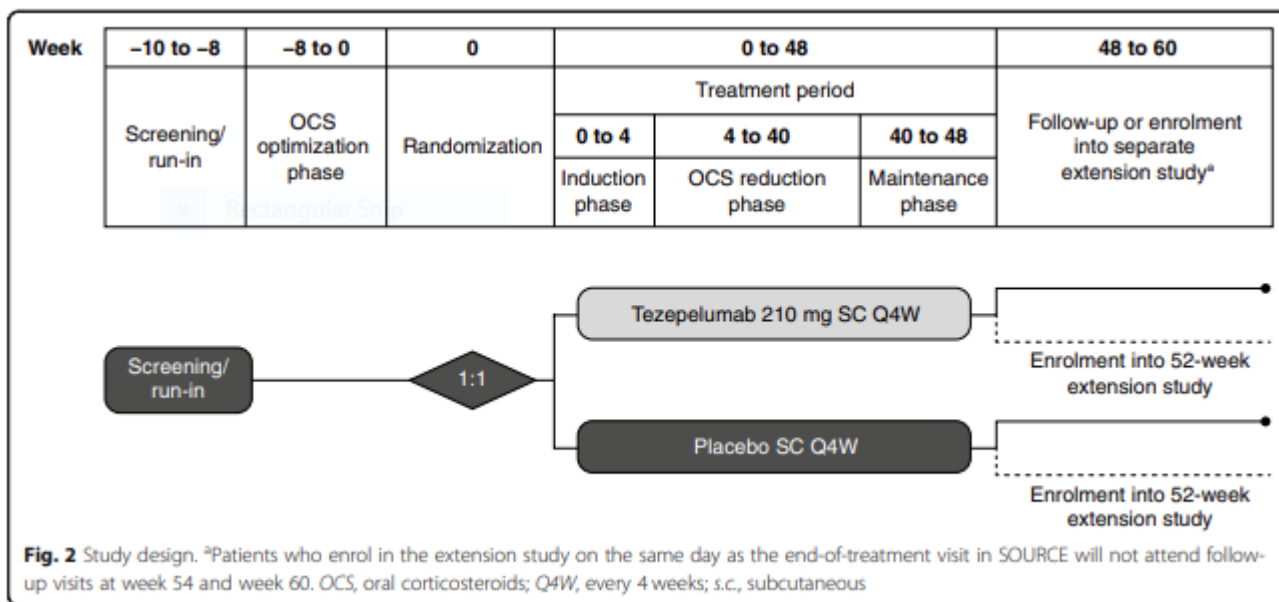
Haute Autorité de Santé (HAS)

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale din Franța, a fost publicat la data de 9 ianuarie 2023, raportul de evaluare a medicamentului Tezspire 210 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ca terapie pentru astmul bronșic sever, datat 30 noiembrie 2022. În raport se menționează avizul

favorabil rambursării acordat de către Comisia pentru Transparență pe baza rezultatelor studiilor clinice NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE și DESTINATION. **Beneficiul terapeutic** aferent tehnologiei Tezpire a fost considerat **important** de către experții francezi. Detalii privind studiile clinice NAVIGATOR și PATHWAY sunt prezentate la secțiunea 2 intitulată EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ., din cadrul acestui raport.

Referitor la studiul clinic de fază III, SOURCE, precizăm că acesta a fost un studiu dublu-orb, randomizat, care a comparat eficacitatea tezepelumab comparativ cu placebo în reducerea dozei de întreținere cu corticosteroizi cu administrare orală la un număr de 150 de pacienți adulți cărora li s-a administrat o doză stabilă de corticosteroizi cu administrare orală (prednisolon 7,5 până la 30 mg pe zi sau echivalent), sau o doză medie sau li s-au administrat corticosteroizi inhalatori în doze mari și un beta-agonist cu acțiune prelungită. Administrarea de medicamente suplimentare de control a astmului bronșic a fost permisă pacienților înrolați. Pacienții participanți au prezentat cel puțin un eveniment de exacerbare a astmului cu 12 luni înainte de screening. Design-ul studiului este prezentat în figura următoare.

Figura nr. 2. Design-ul studiului SOURCE



Sursa: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7550846/pdf/12931_2020_Article_1503.pdf

Principalele criterii de includere în studiu au fost reprezentate de:

- Pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani;
- Pacienți cu greutate ≥ 40 kg;
- Pacienți cu diagnostic de astm bronșic timp de cel puțin 12 luni, tratat cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare (conform recomandărilor GINA 2017) pentru cel puțin 12 luni;



- Pacienți cu tratament de fond, incluzând β 2-agoniști cu acțiune prelungită și corticosteroizi inhalatori în doze mari ($> 500 \mu\text{g}$ de propionat de fluticazonă, sau echivalent) prescrise de la minim 3 luni;
- Pacienți cu alt tratament de fond autorizat (LAMA, antileucotriene, teofilină, cromoni) dacă a fost început cu cel puțin 3 luni în urmă;
- Prescrierea corticosteroizilor cu administrare orală pentru cel puțin 6 luni, cu o doză zilnică stabilă între 7,5 și 30 mg echivalentă prednisonului, timp de cel puțin 1 lună;
- Pacienți cu reversibilitatea VEMS post- bronhodilatator $> 12\%$ și $\geq 200 \text{ mL}$ în timpul fazei de selecție;
- Pacienți cu FEV pre -bronhodilatator $< 80\%$ din valoarea teoretică, în faza de selecție;
- Pacienți cu cel puțin 1 exacerbare în ultimele 12 luni.

Principalele criterii de non-includere în studiu au fost reprezentate de:

- Boală pulmonară semnificativă, alta decât astmul;
- Antecedente de cancer sau tumoră, infecții semnificative clinic sau alte afecțiuni semnificative clinic care pot interfera cu finalizarea studiului conform investigatorului;
- Fumat activ sau antecedente de fumat > 10 pachete/an;
- Antecedente de alcoolism cronic sau de consum de droguri în ultimele 12 luni;
- Hepatita B, C sau HIV;
- Femeie însărcinate sau care alăptează;
- Antecedente de reacție alergică (șoc anafilactic) la utilizarea unui medicament biologic.

Tratamentele administrate în studiu au fost reprezentate de:

- Tezepelumab 210 mg administrat sc la fiecare 4 săptămâni.
- Placebo.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de reducerea dozei de corticosteroizi cu administrare orală fără pierderea controlului astmului la 48 de săptămâni comparativ cu perioada de includere în studiu.

Cinci categorii au fost definite în funcție de reducerea procentuală a dozei de corticosteroizi cu administrare orală realizată între faza de selecție și săptămâna 48:

- Reducere $\geq 90\%$ și $\leq 100\%$;
- Reducere $\geq 75\%$ și $< 90\%$;
- Reducere $\geq 50\%$ și $< 75\%$;
- Reducere $> 0\%$ și $< 50\%$;
- Nicio modificare sau creștere.



Criteriul secundar de evaluare ierarhizat a fost reprezentat de Rata anualizată a exacerbărilor astmului bronșic la 48 de săptămâni.

Alte criterii secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- Rata anualizată a exacerbărilor astmului bronșic care determină spitalizarea pentru o perioadă de 48 de săptămâni;
- Proporția de pacienți fără exacerbări;
- Modificarea VEMS pre-bronhodilatator, VEMS post-bronhodilatator la săptămâna 48 comparativ cu valorile obținute la includerea în studiu;
- Modificarea scorului ACQ -6 la săptămâna 48 comparativ cu valorile obținute la includerea în studiu;
- Modificarea scorului AQLQ(S)+12 în săptămâna 48 comparativ cu valorile obținute la includerea în studiu.

Rezultatele obținute în privința criteriului principal de evaluare sunt prezentate în tabelul următor.

	Tezepelumab N= 74	Placebo N=76
Reducerea dozei de corticosteroizi cu administrare orală fără a pierde controlul simptomelor astmului în săptămâna 48, comparativ cu perioada de inducție		
Reducerea cu $\geq 90\%$ - $\leq 100\%$, n (%)	40 (54,1%)	35 (46,1%)
Reducerea cu $\geq 75\%$ - $< 90\%$, n (%)	5 (6,8%)	4 (5,3%)
Reducerea cu $\geq 50\%$ - $< 75\%$, n (%)	10 (13,5%)	14 (18,4%)
Reducerea cu $> 0\%$ - $< 50\%$, n (%)	5 (6,8%)	9 (11,8%)
Nicio variație, n (%)	14 (18,9%)	14 (18,4%)
Odd Ratio (IC95%)	1,28 (0,69; 2,35)	
P	0,434	

Având în vedere absența unei diferențe semnificative statistic privind rezultatele obținute pentru criteriul principal de evaluare, rezultatele obținute privind criteriul secundar de evaluare ierarhizat sunt considerate de natură exploratorie. Prin urmare, acestea nu au fost prezentate în raportul francez.

Majoritatea pacienților (118 din 159 de pacienți, 78,7%) au raportat cel puțin un eveniment advers. Incidența globală a fost similară între grupul tratat cu tezepelumab (71,6%) și grupul placebo (85,5%).

Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate ($\geq 4\%$) în studiul SOURCE au fost în majoritate de natură respiratorie: rinofaringita, infecții de căi aeriene superioare, exacerbări ale astmului, bronșită bacteriană.

Conform RCP Tezspire, cele mai frecvente reacții adverse aferente terapiei sunt: faringita, erupția cutanată, artralgia și reacție la locul injectării (eritem, durere).



Referitor la studiul DESTINATION, precizăm că acesta a fost un studiu de extensie randomizat, dublu-orb, care a comparat tezepelumab cu placebo. Studiul a inclus pacienți care au finalizat studiul NAVIGATOR sau studiul SOURCE. Un număr de 827 de pacienți din studiul NAVIGATOR și 124 de pacienți din studiul SOURCE au fost incluși în studiul DESTINATION. Pacienții care au primit anterior tezepelumab au fost incluși în brațul tezepelumab în timp ce regimul dublu-orb a fost menținut. Pacienții care au primit anterior placebo au fost randomizați într-un raport de 1:1 la tratamentul cu tezepelumab sau placebo. Tratamentul cu tezepelumab a fost în conformitate cu recomandările RCP Tezspire. Studiul DESTINATION a inclus o fază de tratament de 52 de săptămâni pentru pacienții din studiul NAVIGATOR. Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de incidența evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave. Profilul evenimentelor adverse aferent tehnologiei Tezspire rezultat nu este detaliat în acest raport.

În ceea ce privește existența alternativelor terapeutice, Comisia pentru Transparență a validat următoarele medicamente ca fiind comparatori adecvați pentru Tezspire:

- dupilumab (DUPIXENT)
- benralizumab (FASENRA)
- mepolizumab (NUCALA)
- omalizumab (XOLAIR).

Raportul eficacitate/evenimente adverse aferent medicamentului Tezspire a fost considerat important de către Comisia pentru Transparență, tehnologia reprezentând una dintre opțiunile de tratament asociat recomandate pentru astmul sever necontrolat cu corticoterapie inhalatorie în doză mare asociată unui alt tratament de fond. Nivelul de rambursare propus pentru terapia cu Tezspire a fost de 65%.

Alt raport aferent tehnologiei Tezspire a fost publicat pe site-ul HAS la data de 29 iunie 2023. Raportul datat 21 iunie 2023 menționează aceeași indicație însă o denumire comercială diferită, respectiv Tezspire 210 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut. În raport sunt prezentate succint aceleași concluzii ale Comisiei pentru Transparență.

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Publicat la data de 20 aprilie 2023, raportul de evaluare a medicamentului Tezpire pentru tratarea astmului bronșic, cu nr. ta880, menționează recomandarea Comitetului de evaluare favorabilă rambursării prin sistemul asigurărilor sociale din Regatul Unit. Această tehnologie este indicată în regim rambursat doar pentru anumite categorii de pacienți:

- pacienți care au prezentat 3 sau mai multe exacerbări în anul anterior *sau*
- pacienți care au tratament de întreținere cu corticosteroizi administrați pe cale orală.

Tezpelumab este recomandat în regim rambursat dacă acordul comercial prestabilit oferit de către companie este respectat. Întreruperea administrării este preconizată pentru situația în care rata de exacerbare a astmului sever, sau doza de întreținere de corticosteroid cu administrare orală, nu s-a redus cu cel puțin 50% după 12 luni de tratament.

Precizăm că cele 2 categorii de pacienți pentru care experții NICE au acordat aviz pozitiv pentru rambursare a tehnologiei Tezpire reprezintă doar o parte din populația aprobată de către Comisia Europeană și reflectată în indicația din RCP Tezpire. Compania care a depus cererea de evaluare a tehnologiei Tezpelumab în atenția institutului NICE a solicitat evaluarea unei populații mult mai restrânse decât cea aprobată centralizat la nivel european. Populația pentru care a fost solicitată evaluarea medicamentului Tezpire este reprezentată de cele 2 categorii de pacienți amintite anterior.

Referitor la managementul astmului sever în practica clinică din Regatul Unit, în raportul NICE se amintește că tratamentul recomandat de rutină este reprezentat de corticosteroizi inhalatori la care se asociază alt tratament de întreținere. Pentru prevenirea exacerbărilor, se recomandă în anumite cazuri, utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală, care însă, pe termen lung, produc un impact negativ asupra pacienților. Terapiile biologice reprezintă alternative pentru unii pacienți cu astm sever. Tezpelumab reprezintă o opțiune de tratament biologic.

Rezultatele studiilor clinice precum NAVIGATOR, PATHWAY, sau SOURCE au evidențiat că tezpelumab, asociat unui tratament uzual, reduce exacerbările precum și doza de corticosteroizi cu administrare orală, comparativ cu pacienții care au primit placebo. În opinia Comitetului NICE, ar exista o eficacitate clinică similară între Tezpire și alte terapii biologice, însă există un grad de incertitudine în ceea ce privește interpretarea acestui rezultat. Dpdv al cost-eficacității, estimarea experților NICE a fost că tezpelumab asociat altor medicamente este cost eficace comparativ cu standardul de tratament, precum și cu alte terapii biologice.



Tezepelumab este recomandat când tratamentul cu doze mari de corticosteroizi inhalatori asociat la alte tratamente de întreținere nu acționează suficient de bine, în cazul pacienților care au avut 3 sau mai multe exacerbări în anul anterior sau în cazul pacienților care urmează tratament de întreținere cu corticosteroizi cu administrare orală.

Tratamentul astmului în practica clinică din Regatul Unit urmează prevederile ghidului NICE privind managementul astmului precum și recomandările ghidului Global Initiative for Asthma (GINA) (care include utilizarea tratamentelor biologice).

Dacă astmul devine necontrolabil cu corticosteroizi administrați inhalator, atunci este recomandată asocierea unor doze mici de corticosteroizi cu administrare orală sau de tratamente biologice. Tratamentele biologice sunt preferate corticosteroizilor cu administrare orală, deoarece produc mai puține efecte negative. Acestea sunt luate în considerare ca opțiuni adiționale dacă astmul nu este controlat suficient de bine cu un tratament de întreținere care include corticosteroizi inhalatori în doze mari asociat unui beta-agonist cu acțiune prelungită sau unui alt tratament. Alegerea unui tratament biologic dintre opțiunile disponibile, cum ar fi inhibitorii anti-interleukinei-5, se bazează pe fenotipul și profilul biomarkerului astmului. Imunoglobulina E, numărul de eozinofile din sânge și nivelurile fracționale de oxid nitric în aerul expirat (FeNO) sunt folosite pentru a evalua și gestiona astmul sever. Majoritatea pacienților cu astm bronșic sever au de obicei 1 sau 2 dintre acești biomarkeri, dar relativ puțini pacienți au toți cei 3 biomarkeri. Tratamentul standard pentru astm bronșic sever include corticosteroizi cu administrare orală și mai multe tratamente biologice ca asocieri la tratamentele de primă linie.

Comparator pentru Tezpire a fost considerat: tratamentul standard, respectiv tratamentul standard asociat tratamentelor biologice.

[Scottish Medicines Consortium \(SMC\)](#)

Raportul de evaluare a tehnologiei Tezpire indicat în astmul sever a fost publicat pe site-ul instituției scoțiene de reglementare în domeniul evaluărilor tehnologiilor medicale la data de 7 august 2023. Conform acestui document, datat 7 iulie 2023, tehnologia Tezpire este recomandată pentru rambursare în **regim restrictiv**. Limitarea rambursării este reprezentată de categoria de pacienți adulți sau adolescenți de 12 ani și peste care au avut cel puțin trei exacerbări în anul precedent și nu primesc tratament de întreținere cu corticosteroizi orali sau au numărul de eozinofile din sânge ≥ 150 celule/microlitru și primesc tratament de întreținere cu corticosteroizi cu



administrare orală. **Restricția privind segmentul populațional pentru care se recomandă terapia cu Tezspire a fost impusă de către compania solicitantă.**

Referitor la Tezspire, în raport se amintește că tezepelumab este un anticorp monoclonal uman îndreptat împotriva limfopoietinei stromale timice (TSLP) care împiedică interacțiunea acesteia cu receptorul TSLP. În astm, atât factorii declanșatori alergici, cât și non-alergici induc producția de TSLP. Blocarea TSLP cu tezepelumab reduce un spectru larg de biomarkeri și citokine asociate cu inflamația căilor respiratorii, însă mecanismul de acțiune al tezepelumab în astm nu a fost stabilit definitiv. Tezepelumab este primul anticorp monoclonal uman care blochează TSLP.

Referitor la medicamentele care sunt considerate comparator pentru Tezspire, în raport se menționează că există și alți anticorpi monoclonali autorizați pentru tratamentul astmului sever. Omalizumab, benralizumab și mepolizumab au fost acceptate de SMC cu diverse restricții și sunt considerate medicamente comparator pentru Tezspire, pentru categoria de pacienți considerată a fi eligibilă pentru terapia biologică.

Pentru pacienții considerați neeligibili pentru terapiile biologice, standardul de tratament care nu include niciun medicament biologic a fost considerat a fi comparator pentru tezepelumab.

Rezultatele studiilor clinice NAVIGATOR, PATHWAY și SOURCE au fost analizate de către experții scoțieni.

Concluzia evaluării a fost că tezepelumab este cost efectiv comparativ cu standardul de tratament, cu o analiză de cost-minimizare favorabilă rambursării, comparativ cu benralizumab și omalizumab.

[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen \(IQWiG\)](#)

Pe site-ul institutului german IQWiG este publicat raportul de evaluare a medicamentului Tezspire ca terapie asociată de întreținere pentru controlului astmului bronșic sever. Datat 6 aprilie 2023, raportul prezintă categoriile de pacienți pentru care este indicată terapia cu Tezspire precum și medicamentele comparator validate de către experții germani ai institutului G-ba. Categoriile de pacienți precum și comparatorii sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 5. Comparatorii validați pentru Tezpire de către G-BA, structurați pe categorii populaționale

Research question	Therapeutic indication	ACT ^a
1	Adolescents aged 12 to 17 years with severe asthma who are inadequately controlled despite high-dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment ^b	Individual treatment escalation ^c under consideration of the prior therapy choosing from: <ul style="list-style-type: none"> ▪ high-dose ICS and LABA and LAMA or ▪ high-dose ICS and LABA and possibly LAMA and omalizumab^d or ▪ high-dose ICS and LABA and possibly LAMA and mepolizumab^e or dupilumab^e
2	Adults with severe asthma who are inadequately controlled despite high-dose ICS plus another medicinal product for maintenance treatment ^b	Individual treatment escalation ^c under consideration of the prior therapy and the pathogenesis of asthma choosing from: <ul style="list-style-type: none"> ▪ high-dose ICS and LABA and LAMA or ▪ high-dose ICS and LABA and possibly LAMA and omalizumab^d or ▪ high-dose ICS and LABA and possibly LAMA and mepolizumab^d or reslizumab^d or benralizumab^d or dupilumab^d
<p>a. Presented is the respective ACT specified by the G-BA. b. In view of the wording of the therapeutic indication (severe asthma), it is assumed that treatment with tezepelumab is only indicated in addition to high-dose ICS and at least one other drug for maintenance treatment, or, in children and adolescents, also in addition to medium-dose ICS and montelukast and LABA and LAMA. c. According to the G-BA, the stepwise approach to drug therapy of the 2020 NVL for Asthma, 4th edition, must be taken into account. It is assumed that, in the therapeutic indication of tezepelumab, the patients of research question 1 are represented in steps 5 to 6 of the stepwise approach to drug therapy for children and adolescents, and the patients of research question 2 are represented in steps 4 to 5 of the stepwise approach to drug therapy for adults. Unchanged continuation of inadequate treatment of severe asthma does not comply with an ACT in severe uncontrolled asthma if the option for treatment escalation is still available. If the therapeutic indication also includes patients for whom no further escalation of their existing inadequate treatment is possible, it must be shown for this patient population that no further treatment escalation is possible. d. If the criteria required for the use are met. e. If the criteria required for the use of omalizumab are met. ACT: appropriate comparator therapy; G-BA: Federal Joint Committee; ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta-2 agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; NVL: National Care Guideline</p>		

Evaluatorii germani au luat în considerare în evaluare rezultatele studiilor clinice NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE și DESTINATION. Studiile NAVIGATOR, PATHWAY sunt descrise succint la punctul 2 din cadrul acestui raport intitulat Eficacitate și Siguranță. Studiul SOURCE și studiul DESTINATION, sunt detaliate succint la punctul 3.HAS.

Concluzia evaluării a fost că nu există niciun beneficiu adițional dovedit aferent terapiei cu Tezpire față de comparatorii propuși.

În raportul IQWIG se menționează că G-BA decide existența unui beneficiu adițional adus de tehnologia Tezpire.



der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul Comitetului Federal german sunt publicate rezoluțiile date la 12 mai 2023 și 10 octombrie 2023 privind rambursarea tehnologiei Tezspire ca terapie pentru astmul bronșic sever.

Conform primului document publicat, dovezile clinice prezentate nu au evidențiat existența unui beneficiu adițional aferent terapiei cu Tezspire comparativ cu medicamentele comparator precizate.

Cel de-al doilea document publicat, nu menționează niciun beneficiu adițional aferent tehnologiei evaluate.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Tezepelumabum este rambursat în Marea Britanie și 7 state membre ale UE pentru indicația supusă prezentei evaluări. Acestea sunt reprezentate de Franța, Germania, Suedia, Danemarca, Austria, Luxemburg, Spania.

5. COSTUL TERAPIEI

Precizăm că medicamentul supus evaluării, nu are preț aprobat în CaNaMed (O.M.S. nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare), însă solicitantul a inclus în dosar avizul de preț pentru Canamed și respectiv pentru Catalogul Public, documentul fiind emis de către Ministerul Sănătății, cu nr. 337821/25.07.2023. Conform acestui document, medicamentul va fi pus efectiv pe piață în luna februarie 2025. În cazul în care în urma finalizării procesului de evaluare a tehnologiilor medicale, ANMDMR emite o decizie de includere condiționată în Listă, prețurile avizate vor fi aprobate prin ordin ulterior emiterii deciziei. În cazul în care în urma finalizării procesului de evaluare a tehnologiilor medicale, ANMDMR emite o decizie de includere necondiționată în Listă, prețurile avizate vor fi supuse corecției anuale și vor fi aprobate prin ordin al ministrului sănătății, în condiția în care deținătorul APP transmite ministerului notificarea către ANMDMR.

Comparatorul propus de către solicitant are DCI Dupilumabum și DC Dupixent 300mg. Acest medicament este inclus în Listă, fiind poziționat în cadrul G31h Afecțiuni pulmonare cronice, la poziția 2, din cadrul SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la SECȚIUNEA C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”.

DCI Dupilumabum are adnotat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.



Protocolul pentru medicamentul Dupilumabum este redat în O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat. Acesta este prezentat în cele ce urmează.

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM*)

**) Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.*

I. Indicații terapeutice

Adulți și adolescenți

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlată cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Inflamația de tip Th2 este o componenta importanta în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienții tratați cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 și IL-13 și determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienților cu astm sever în tratament cu dupilumab

a) Criterii de includere:

- 1. Adulți și adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani și peste;*
- 2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani*
- 3. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat (având exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlați doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 și conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:*



- Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/ μ L și mai puțin de 1500 elemente/ μ L

sau

- FeNO ≥ 20 ppb

sau

- Eozinofile în sputa $\geq 2\%$

sau

- Elemente ale astmului alergic (pacienți sensibilizați la un aeroalergen având IgE > 30 UI/ml - 1300 UI/ml)

sau

- Necesitatea menținerii CSO pentru a asigura controlul și lipsa exacerbărilor frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.

Dacă eozinofilele și/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinărilor, la cel puțin 1 - 2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mică doză de OCS necesară pentru un control relativ al bolii.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asocieră cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);

b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete sau vaping);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

b. exacerbări frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.

*CSO - corticoterapie orală

*CSI - corticoterapie inhalatorie

*FeNO - fracția de oxid nitric în aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab

- copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever

Contraindicații

- Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

III. Tratament



1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

La următoarele categorii de pacienți se recomandă o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali
- pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
- adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală

Pentru toți ceilalți pacienți, se recomandă o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

Doza recomandată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, în funcție de greutate:

Greutate corporală a pacientului	Dozele inițială și ulterioare
15 kg - 30 kg	100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg - 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*) Doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului.

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la inițiere, conform GINA 2022) și apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat încă 6 - 12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația va fi prelungită apoi doar la cei cu răspuns bun, în baza evaluării anuale.

3. Mod de administrare

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringă preumplută de dupilumab.



Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, și în regiunea superioară a brațului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a brațului este recomandată doar dacă dupilumab este administrat de o altă persoană .

Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Tratamentul cu dupilumab poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijește pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce inițiază terapia.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea primelor două doze de dupilumab se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenței unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparținătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat și a unui consimțământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijește pacientul.

4. Doză omisă. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului.

Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

5. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.



Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

Raportarea reacțiilor adverse.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze imediat orice reacție adversă suspectată a fi produsă de terapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conțin subunități/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.

3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a unui medic.

5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

6. Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuie tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii și a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 4 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult și copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 și 3);



2. Prezența și frecvența exacerbărilor severe;
3. Spirometrii (în mod ideal vor fi făcute 2 pe an, minim 1).

Pe baza acestor parametri medicul curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. Răspuns favorabil complet pentru toate criteriile:

- ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe vârste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;
- ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
- dispariția exacerbărilor severe.

2. Răspuns parțial favorabil (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. Răspuns nefavorabil (niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe o perioadă de încă 6 - 12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacienții cu răspuns favorabil. Monitorizarea pacienților și deciziile terapeutice vor fi personalizate în baza reevaluărilor la 3 - 6 luni interval.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;
2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderență la tratament și la planul scris de acțiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la inițierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6 - 12 luni, recomandată la cei cu răspuns parțial favorabil, la momentul primei reevaluări.

VII. Prescriptori

Medicii care pot iniția terapia cu dupilumab sunt cei din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcută și de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, în specialitățile mai sus menționate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisă de medicul care a inițiat tratamentul, în dozele și pe durata prevăzută în aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecărui caz în parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.



Anexa 1

Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doză măsurată)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥ 200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doză măsurată)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Beclometazonă dipropionat (HFA)	50 - 100	100 - 200	≥ 200
Budesonidă (DPI)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (nebulizator)	250 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Ciclesonidă (HFA)	80	80 - 160	≥ 160
Fluticazonă furoat (DPI)	50		n/a
Fluticazonă propionat (DPI)	50 - 100	100 - 200	≥ 200
Fluticazonă propionat (HFA)	50 - 100	100 - 200	≥ 200
Mometazonă furoat	100		200

Anexa 2, din cadrul protocolului care include Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™) - adulți și adolescenți, Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT), precum și Anexa 3, care include Asthma Control Questionnaire®(ACQ) nu sunt prezentate în cadrul acestui raport.

Având în vedere prevederile legislative privind comparatorul (O.M.S. nr. 861/2014 actualizat), DETM consideră că în cazul medicamentului propus de către companie a fi comparator pentru Tezpire sunt respectate prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Referitor la calculul costurilor terapiilor amintim prevederile legislative aflate în vigoare: „Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat



la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.,,

La data întocmirii acestui raport se află în vigoare O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, cu ultima completare din data de 28.09.2023. Conform acestui document, Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este condiționat în cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol. inj. în pen preumplut, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5949,77 lei. Prețul pentru 1 flacon este 2.974,885 lei.

Modul de administrare a dupilumabului prevăzut în RCP Dupixent 300 mg este:

„Doza recomandată de dupilumab la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste) este:

- La pacienți cu astm bronșic sever și care se află în tratament cu corticosteroizi orali sau la pacienți cu astm bronșic sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă sau la adulți cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală, o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de o doză de 300 mg administrată ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.*

- Pentru toți ceilalți pacienți, o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.,,*

Pentru primul an de terapie cu Dupixent sunt necesare 28 de administrări, pentru cel de-al doilea an sunt necesare 26 administrări, iar pentru cel de-al treilea an sunt necesare 26 administrări.

Costul terapiei pe o perioadă de 3 ani cu Dupixent 300 mg este 237.990,8 lei (2.974,885 x 80 adm).

Amintim că în prima zi (1) din primul an, doza este de 600mg (sunt 2 adm.). Precizăm că zilele în care se administrează terapia cu Dupixent 300 mg pe o perioadă de 3 ani sunt:

I an: 1,15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169, 183, 197, 211, 225, 239, 253, 267, 281, 295, 309, 323, 337, 351, 365 (28 administrări).

II an: 379, 393, 407, 421, 435, 449, 463, 477, 491, 505, 519, 533, 547, 561, 575, 589, 603, 617, 631, 645, 659, 673, 687, 701, 715, 729 (26 administrări).



III an: 743, 757, 771, 785, 799, 813, 827, 841, 855, 869, 883, 897, 911, 925, 939, 953, 967, 981, 995, 1009, 1023, 1037, 1051, 1065, 1079, 1093 (26 administrări).

Exprimat altfel calculul terapiei pe 3 ani:

An I : 2 stilouri penru inițiere + 26 stilouri pt menținere (364/14) => 28 stilouri

An II+ III : 2 x 26 stilouri (365/14) => 52 stilouri

Costul pe o perioadă de 3 ani: 80 stilouri x 2974,89 lei = 237991,2 lei

Costul terapiei pe o perioadă de 3 ani cu Tezspire 210 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este 226.579,6 lei (40 adm x 5.664, 49 lei).

Precizăm că zilele în care se administrează terapia cu Tezspire pe o perioadă de 3 ani sunt:

I an: 1, 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, 337, 365 (14 administrări).

II an: 393, 421, 449, 477, 505, 533, 561, 589, 617, 645, 673, 701, 729 (13 administrări).

III an: 757, 785, 813, 841, 869, 897, 925, 953, 981, 1009, 1037, 1065, 1093 (13 administrări).

Exprimat altfel calculul terapiei pe 3 ani:

An I : 1 stilou (ziua 1)+ 13 stilouri (365/28) => 14 stilouri

An II+ III : 2 x 13 stilouri (365/28) => 26 stilouri

Costul pe o perioadă de 3 ani: 40 stilouri x 5664,49 lei = 226579,6 lei

Având în vedere faptul că ambele terapii, Dupixent și Tezspire, se asociază cu același tip de terapie, pentru efectuarea calculelor nu s-a luat în considerare terapia asociată.

Prin compararea costurilor celor 2 terapii, rezultă un cu impact bugetar neutru față de comparator (-4,79 %), per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri).



6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	15
National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Scottish Medicines Consortium	15*
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Costul terapiei: impact bugetar neutru	15
TOTAL: 65 de puncte	

15*- punctajul a fost acordat pentru categoria de pacienți pentru care NICE a acordat aviz favorabil pentru rambursare; Conform Raportului ta 880/20 aprilie 2023 (pg 9) compania a solicitat evaluarea unei populații mai restrânse decât cea aprobată în autorizația de introducere pe piață a medicamentului Tezpire („The company proposed tezepelumab for a narrower population than in the marketing authorisation.,”).

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Tezepelumabum cu indicația: „Tezpire este indicat ca terapie adăugată de întreținere la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu astm bronșic sever care este inadecvat controlat prin administrarea unor doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere,, **restricționată pentru categoria de pacienți care au prezentat 3 sau mai multe exacerbări ale astmului în anul anterior, sau care urmează tratament de întreținere cu corticosteroizi administrați pe cale orală, întrunește punctajul de includere condiționată 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. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat
5. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20033_TEZSPIRE_PIC_INS_AvisDef_CT20033.pdf, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20192_TEZSPIRE_PIS_INS_AvisDef_CT20192.pdf
6. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/resources/tezepelumab-for-treating-severe-asthma-pdf-82613726899909>
7. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7758/tezepelumab-tezpire-final-july-2023-amended-020823-for-website.pdf>
8. IQWiG, https://www.iqwig.de/download/a22-122_tezepelumab_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf
9. G-BA,, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6006/2023-05-12_AM-RL-XII_Tezelumab_D-882_BAnz.pdf, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6220/2023-10-10_AM-RL-Anlage-XIIa_SN_Tezelumab.pdf
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Tezpire

Raport finalizat la data de 8 noiembrie 2023.

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