



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TERIFLUNOMIDUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM)

Data depunerii dosarului

15.03.2023

Numărul dosarului

8325

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: TERIFLUNOMIDUM
1.2. DC: AUBAGIO 7 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L04AA31
1.4. Data primei autorizări: 31.08.2013
1.5. Deținătorul de APP: SANOFI-AVENTIS GROUPE, FRANȚA
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	7 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x 28 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 23.12.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	1 840.05 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	65,72 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Aubagio 7 mg comprimate filmate (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
AUBAGIO este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM)	Adulți La adulți, doza recomandată pentru teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi. Copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste) La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală: - Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi. - Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi. Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Aubagio 7 mg comprimate filmate:

Grupe speciale de pacienți



Pacienți vârstnici

AUBAGIO trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, din cauza datelor insuficiente referitoare la siguranță și eficacitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care nu efectuează ședințe de dializă.

Pacienții cu insuficiență renală severă, care efectuează ședințe de dializă, nu au fost evaluați.

Teriflunomida este contraindicată la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Teriflunomida este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii (cu vârsta sub 10 ani)

Siguranța și eficacitatea teriflunomidei la copii cu vârsta sub 10 ani nu au fost stabilite.

Nu sunt disponibile date.

2. PRECIZĂRI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață SANOFI-AVENTIS GROUPE, FRANȚA, respectiv SANOFI ROMÂNIA SRL a solicitat evaluarea documentației depuse privind adăugarea unei noi concentrații și a unui segment populațional pediatric nou pentru DCI Teriflunomidum (Aubagio 7 mg comprimate filmate).

În acest context, precizăm că la data întocmirii acestui raport, medicamentul cu DCI Teriflunomidum este listat în H.G. 720/2008 cu modificările și completările din data de 29.12.2022, fiind inclus în 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 P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, la poziția 6(2).

Acest medicament are alocat simbolul „**” aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Teriflunomidum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este cuprins în Anexa nr. 2, *Protocoale terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente unor afecțiuni/grup de afecțiuni*, poziția 10, cod protocol L002G și este următorul(3):



„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 10 cod (L002G):

SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR:

(...)

• **Teriflunomidum**

Indicații la inițierea terapiei:

- **Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizante diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;**

- **se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atenta beneficiu-risc**

Doză și mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf):

- Copii și adolescenți cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.

- Copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.

- Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

- Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;

- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

- Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:



- Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor și simptomelor (ex. de infecții) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se folosește în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenționează să rămână gravide):

- Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;

- Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;

- Se vor verifica concentrațiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, și se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentrație plasmatică mai mică de 0,02 mg/l și momentul unei concepții planificate.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

Având în vedere următoarele prevederi ale Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 actualizat:

- o definiția **adăugării unei DCI compensate**, la Anexa 1, Art.1, lit.n):

"n) **adăugarea** - includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;"

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt	Criterii	Detalii
1	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare
3	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin

Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."



2.1. Creare adresabilitate pacienți

Crearea adresabilității - copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg în ceea ce privește tratamentul cu Aubagio de 7 mg, având indicația „*tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM)*”.

Menționăm faptul că prin adăugarea concentrației medicamentului Aubagio de 7 mg. în protocolul terapeutic realizează accesul segmentului populațional reprezentat de ***copii și adolescenții cu greutatea ≤ 40 kg la tratament.***

Conform indicației din RCP, Aubagio 14 mg poate fi prescris pentru adulți și copii și adolescenți cu greutatea > 40 kg, dar nu este recomandat pentru copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg. Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

În prezent, în ordinul MS/CNAS 564/499/2021 privind protocoalele de prescriere se precizează:

”Doză și mod de administrare: 14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală:

- *Copii și adolescenți cu greutatea > 40 kg: 14 mg o dată pe zi.*
- *Copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg: 7 mg o dată pe zi.*
- *Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi”*

În data de 17.06.2021, pe site-ul European Medicines Agency a fost publicată Decizia nr. C(2021)4583 (final) de modificare a autorizației de comercializare a „AUBAGIO - teriflunomidă”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2013)5611(final), decizie prin care au fost adăugate noua indicație terapeutică și noua concentrație (7 mg).

Astfel, prin adăugarea în Listă a Aubagio 7 mg ***se creează posibilitatea ca un nou grup populațional*** (copii și adolescenți cu greutatea ≤ 40 kg) să fie tratat cu acest medicament.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul TOPIC, placebo-controlat, dublu-orb, a evaluat dozele de teriflunomidă de 7 mg și 14 mg, administrate o dată pe zi, timp de până la 108 săptămâni, la pacienți cu un prim episod clinic de demielinizare (vârsta medie de 32,1 ani). Criteriul final principal de evaluare a fost intervalul de timp până la al doilea episod clinic (recădere). În total, 618 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra teriflunomidă în doză de 7 mg (n=205) sau 14 mg (n=216) sau placebo (n=197). Riscul unui al doilea episod clinic pe parcursul a 2 ani a fost de 35,9% în grupul cu administrare de placebo și de 24,0% în grupul de tratament cu teriflunomidă în doză de 14 mg (risc relativ: 0,57, interval de încredere 95%: între 0,38 și 0,87, p=0,0087). Rezultatele din studiul TOPIC au confirmat eficacitatea teriflunomidei în SMRR (inclusiv în SMRR incipientă, cu un prim eveniment clinic de demielinizare și leziuni diseminate în timp și spațiu la IRM).



Studiul EFC11759/TERIKIDS a fost un studiu internațional, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 ani și 17 ani, cu SM recurent-remisivă, care a evaluat dozele de teriflunomidă administrate o dată pe zi (ajustate pentru a ajunge la o expunere echivalentă cu doza de 14 mg la adulți), timp de până la 96 săptămâni, urmat de o extensie deschisă. Toți pacienții au prezentat cel puțin 1 recădere pe parcursul a 1 an sau cel puțin 2 recăderi pe parcursul a 2 ani anterior studiului. Au fost efectuate evaluări neurologice la screening și la fiecare 24 săptămâni, până la finalizare, și la vizite neprogramate în cazul suspectării unei recăderi. Pacienții cu recădere clinică sau cu activitate IRM crescută, de cel puțin 5 leziuni T2 noi sau mărite la două examene consecutive, au fost trecuți înainte de 96 săptămâni la extensia deschisă, pentru a se asigura tratament activ. Criteriul final principal de evaluare a fost timpul până la prima recădere clinică după randomizare. Timpul până la prima recădere clinică confirmată sau activitatea IRM crescută, oricare dintre acestea a survenit prima, a fost predefinit ca analiză de sensibilitate, deoarece include atât condiția clinică, cât și cea IRM care califică pentru trecerea la perioada deschisă. Un total de 166 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra teriflunomidă (n=109) sau placebo (n=57). La înrolare, pacienții din studiu au avut un scor EDSS $\leq 5,5$; vârsta medie a fost de 14,6 ani; greutatea medie a fost de 58,1 kg; durata medie a bolii de la diagnosticare a fost de 1,4 ani; și leziunile medii evidențiate cu gadolinium per examen IRM în secvența T1 au fost de 3,9 leziuni la momentul inițial. Toți pacienții au avut SM recurent-remisivă, cu un scor EDSS median de 1,5 la momentul inițial. Durata medie a tratamentului a fost de 362 zile pentru placebo și 488 zile pentru teriflunomidă. Trecerea de la perioada dublu-orb la tratamentul deschis din cauza activității IRM crescute a fost mai frecventă decât se anticipase și mai frecventă și instalată mai devreme în grupul cu placebo decât în grupul cu teriflunomidă (26% pentru placebo, 13% pentru teriflunomidă). Teriflunomida a scăzut riscul de recădere clinică cu 34% în raport cu placebo, fără a atinge semnificația statistică ($p = 0,29$). În analiza de sensibilitate predefinită, teriflunomida a obținut o scădere semnificativă statistic a riscului compus din recidiva clinică sau activitate IRM crescută cu 43% comparativ cu placebo ($p = 0,04$) (tabelul 2).

Teriflunomida a scăzut semnificativ numărul de leziuni în secvența T2 noi și mărite per examen, cu 55% ($p=0,0006$) (analiză post-hoc ajustată și pentru numărul inițial în secvența T2: 34%, $p=0,0446$), și numărul de leziuni evidențiate cu gadolinium în secvența T1 per examen, cu 75% ($p < 0,0001$)

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AUBAGIO la copii, începând de la naștere și până la vârsta de sub 10 ani, în tratamentul sclerozei multiple (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

2.2. Nivel de compensare similar

Medicamentul cu DCI Teriflunomidum este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de



care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, în **P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, la poziția 6(2).**

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în in **12** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Cehia, Finlanda, Italia, Malta, Olanda, Spania, Suedia și Ungaria.

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Teriflunomidum** întrunește criteriul de adăugare corespunzătoare Tabelului nr. 1 la ordin, în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, sublista C, la Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, în **P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.**

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere pentru medicamentul cu **DCI Teriflunomidum**, conform RCP.

Referințe bibliografice

1. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Aubagio https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221121157707/anx_157707_ro.pdf, accesat iunie 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 „pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, 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”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 „pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora”, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

4. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 „pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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, precum și a căilor de atac”, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

5. **Miller AE, Vermersch P, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Oh J, de Seze J, Truffinet P, Benamor M, Purvis A, Wolinsky JS; Grupa de studiu TEMA** “.Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study”, Mult Scler Relat Disord. 2019 august;33:131-138. doi: 10.1016/j.msard.2019.05.014. Epub 2019 24 mai.

6. **Chitnis T, Banwell B, Kappos L, Arnold DL, Gücüyener K, Deiva K, Skripchenko N, Cui LY, Saubadu S, Hu W, Benamor M, Le-Halpere A, Truffinet P, Tardieu M; TERIKIDS Investigators.**“Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial”, Lancet Neurol. 2021 Dec;20(12):1001-1011. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1.

Raport finalizat la data de :28.09.2023

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