MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMABUM

INDICAŢIA: ***în monoterapie sau în combinație cu metotrexat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB)***

Data depunerii dosarului	**30.09.2020**
Număr dosar	**15493**

PUNCTAJ: 62

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ustekinumabum

1.2. DC: STELARA 45 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: L04AC05

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2009

1.5. Deținătorul APP: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV BELGIA reprezentată prin Johnson & Johnson România SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapetică nouă

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

Forma farmaceutică	Stelara 45 mg soluţie injectabilă
Concentraţia	Stelara 45 mg - 45mg/0,5ml
Calea de administrare	Stelara 4 mg - Injecţie subcutanată
Mărimea ambalajului	Stelara 45 mg - Cutie x 1 flacon x 0,5 soluție injectabilă

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din iunie 2020 actualizat :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	Stelara 45 mg - Cutie x 1 flacon x 0,5 soluție injectabilă – 11.092,20 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Stelara 45 mg - 11.092,20 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Stelara :

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
Stelara în monoterapie sau în combinație cu metotrexat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-	doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, şi apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg. La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea	Tratament cronic

biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB)	tratamentului.	

Vârstnici (≥ 65 ani)
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.
Insuficienţă renală şi hepatică
STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandari privind dozajul.
Copii şi adolescenţi
Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea STELARA la copii cu psoriazis cu vârsta mai mică de 6 ani sau la copii cu artrită psoriazică cu vârsta mai mică de 18 ani.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Comisia de Transparența din cadrul HAS a publicat la data de 15 Octombrie 2014 pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Stelara în monoterapie sau în combinație cu MTX pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți atunci când răspunsul la terapia anterioară cu medicamentul antireumatic non-biologic modificator al evoluției bolii (DMARD) a fost inadecvat.

Comitetul consideră că beneficiul real oferit de STELARA este **moderat** în tratamentul artritei psoriazice active la adulți atunci când răspunsul la terapia anterioară cu medicamentul antireumatic non-biologic modificator al evoluției bolii (DMARD) a fost inadecvat.

Raportul menționează Stelara ca fiind singurul inhibitor de interleukine IL-12 şi IL-23 utilizat în tratamentul artritei psoriazice. Medicamentele considerate comparatori relevanți în practica medicală din Franța sunt agenții anti-TNFα utilizați în AP. Aceștia sunt Humira (adalimumab), Enbrel (etanercept), Simponi (golimumab) şi Cimzia (certolizumab pegol) administrați subcutanat şi Remicade (infliximab) administrat i.v. Toți agenții mai sus menționați sunt rambursați având un beneficiu terapeutic important, excepție făcând certolizumab, cu beneficiu terapeutic moderat.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Naţional de Excelenţă în Sănătate şi Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Ustekinumabum în data de 4 iunie 2015. În raportul NICE medicamentul Ustekinumabum **este recomandat** în asociere cu MTX (metotrexat) în tratamentul artritei psoriazice (APs) active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD) **ca opțiune terapeutică,** numai dacă:

- Tratamentul cu inhibitori anti-TNF α este contraindicat sau
- Pacientul a primit tratament cu 1 sau mai mulți inhibitori anti TNF α.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția în data de 10 martie 2014 prezintă **avizul pozitiv cu restricții comparativ cu RCP** pentru medicamentul Ustekinumabum.

Restricția constă în administrarea Ustekinumab la pacienții cu artrită psoriazică activă la care răspunsul la terapia cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale bolii a fost inadecvat. Aceasta nu constituie o restricție față de indicația din Rezumatul caracteristicilor produsului.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate IQWIG/G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI Ustekinumabum pentru indicația: ,, *în monoterapie sau în combinație cu metotrexat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB)''.*

Conform OMS 1353/2020 "*pentru indicaţiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, autorizaţia de punere pe piaţă a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 şi medicamentul este rambursat în Marea Britanie şi Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât şi pentru IQWIG/G-BA*".

DCI Ustekinumabum (Stelara) este compensat 100 % în Germania din anul 2009, fiind autorizat prin procedură centralizată EMEA/H/C/958 din ianuarie 2009, inițial pentru tratamentul pacienților cu psoriazis în plăci moderat și sever iar apoi pentru indicațiile aprobate ulterior: psoriazis în plăci la copii și adolescenți, artrita psoriazică (APs), boala Crohn și colită ulcerativă.

3. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform OMS 1353/2020, comparatorul este definit ca "*un medicament aferent unei DCI care se află în Listă, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz*".

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului artritei psoriazice, solicitantul a propus DCI Secukinumabum (DC Cosentyx), drept comparator relevant conform OMS 1353/2020. Acest medicament se regăsește pe *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care*

beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, Secțiunea C1 , G31c Artropatia psoriazică.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienţiilor diagnosticaţi cu artrită psoriazică . Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în secțiunea C1, G31c Artropatia psoriazică, listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată:

1. Etanerceptum
2. Infliximabum
3. Adalimumabum
4. Golimumabum
5. Certolizumab pegol
6. Secukinumabum

În baza Art. I, alin. 23, Nota 1 "Costul terapiei", din OMS 1353/2020 , *"dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici".*

Secukinumabum respectă condiţiile prevăzute în OMS 1353/2020 privind definiția comparatorului.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat preţul medicamentelor publicat în Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din iunie 2020.

Calculul costului terapiei cu DCI USTEKINUMABUM (DC STELARA)

Stelara 45mg/0,5ml (Janssen Cilag International NV-Belgia) este comercializat în cutii cu un flacon x 0,5 ml soluție injectabilă care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 11.092,20 lei.

Conform RCP-ului, pentru tratamentul artritei psoriazice, terapia se va iniția cu o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, şi apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

Costul anual al terapiei în primul an pentru DCI Ustekinumabum este de **55.461lei** (5 doze x 11092,20 lei).

Costul anual al terapiei în al doilea an pentru DCI Ustekinumabum este de **55.461 lei** (5 doze x 11092,20 lei).

Costul anual al terapiei în al treilea an pentru DCI Ustekinumabum este de **44.368,8 lei** (4 doze x 11092,20 lei).

Costul terapiei cu Stelara pentru perioada de trei ani calendaristici este de **155.290,8 lei** (55.461 lei x 2 + 44.368,8 lei).

DCI Methotrexatum şi DC Namaxir 25 mg este condiţionat sub formă de cutie cu 4 seringi preumplute din sticlă incoloră, prevăzute cu ac pt. injecţie şi tampon cu alcool a 0.63 ml soluţie injectabilă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 280,03 lei.

Conform RCP, Namaxir 25 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută se recomandă administrarea parenterală a unei doze-test de 5 – 10 mg, cu o săptămână înainte de iniţierea tratamentului, pentru a detecta reacţiile adverse idiosincrazice. Doza iniţială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată subcutanat. Doza trebuie crescută treptat dar, în general, nu trebuie să se depăşească doza săptămânală de 25 mg metotrexat. Dozele care depăşesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creştere semnificativă a toxicităţii, în special supresia măduvei osoase.

Costul anual al terapiei în primul, în al doilea şi in al treilea an pentru DCI Namaxir este de **3640,39** lei (13 cutii x280,03 lei).

Costul terapiei cu Namaxir pentru trei ani este de **10.921,17** lei.

Costul terapiei cu Namaxir și Stelara pentru 3 ani este de **166.211,97 lei**.

<u>Calculul costului terapiei cu DCI Secukinumabum (DC Cosentyx)</u>

Cosentyx, în monoterapie sau în combinație cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți atunci când răspunsul la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), a fost inadecvat.

Cosentyx 150 mg este condiționat sub forma de cutie cu 1 seringa preumplută x 1ml sol. inj. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2.516,31 lei.

Conform RCP**,** la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau la pacienții **care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα,** doza recomandată este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea dozei de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg.

Costul anual al terapiei în primul an pentru DCI Secukinumabum este de 80.521,92 lei (32 doze x 2516,31).

Costul anual al terapiei în al doilea an pentru DCI Secukinumabum este de 65.424,06 lei (26 doze x 2516,31).

Costul anual al terapiei în al treilea an pentru DCI Secukinumabum este de 65.424,06 lei (26 doze x 2516,31).

Costul monoterapiei cu Cosentyx pentru perioada de trei ani calendaristici pentru aceasta categorie de pacienți este de **211.370,04** lei.

Această valoare nu poate fi luată în considerare la calculul costurilor terapiei deoarece se referă la *„pacienții care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα”* ori segmentul populațional la care face referire indicația evaluată este *„care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice”*.

La alți pacienți, doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei dozei lunare de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi crescută la 300 mg.

Costul anual al terapiei în primul an pentru DCI Secukinumabum este de **40.260,96 lei** (16 doze (5 doze de incărcare in prima luna +11 doze de întreţinere) x 2516,31 lei).

Costul anual al terapiei în al doilea an pentru DCI Secukinumabum este de **32.712,03** lei (13 dozex2516,31 lei). Costul anual al terapiei în al treilea an pentru DCI Secukinumabum este de **32.712,03** lei (13 doze x 2516,31 lei).

Costul monoterapiei cu Cosentyx pentru perioada de trei ani calendaristici este de **105.685,02 lei** (40.260,96 lei + 2x32.712,03 lei).

DCI Methotrexatum şi DC Namaxir 25 mg este condiţionat sub formă de cutie cu 4 seringi preumplute din sticlă incoloră, prevăzute cu ac pt. injecţie şi tampon cu alcool a 0.63 ml soluţie injectabilă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 280,03 lei .

Conform RCP, Namaxir 25 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută se recomandă administrarea parenterală a unei doze-test de 5 – 10 mg, cu o săptămână înainte de iniţierea tratamentului, pentru a detecta reacţiile adverse idiosincrazice. Doza iniţială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată subcutanat. Doza trebuie crescută treptat dar, în general, nu trebuie să se depăşească doza săptămânală de 25 mg metotrexat. Dozele care depăşesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creştere semnificativă a toxicităţii, în special supresia măduvei osoase.

Costul anual al terapiei în primul, în al doilea şi in al treilea an pentru DCI Namaxir este de **3640,39** lei (13 cutii x280,03 lei).

Costul terapiei cu Namaxir pentru trei ani este de **10.921,17** lei.

Costul terapiei cu Namaxir și Cosentyx pentru 3 ani este de **116.606,19 lei**.

Comparând costurile celor două terapii pentru perioada de trei ani calendaristici se constată că prețul terapiei cu Stelara este mai mare cu **29,85%** comparativ cu prețul terapiei cu Cosentyx, determinând un impact bugetar pozitiv faţă de comparator.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Ustekinumabum, este rambursat în **22 state** membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia ,Bulgaria, Croația, Cipru, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, **Germania**, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Slovenia, Suedia ,Portugalia şi Marea Britanie.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată	**7**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP **2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP**	**15**
2.3. IQWIG / G-BA- nu a fost publicat raportul de evaluare, autorizația de punere pe piaţă a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 (2009) şi medicamentul este rambursat în Germania	**15**
3. Statutul de compensare al DCI Ustekinumabum în statele membre ale UE – 22 țări	**25**
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv față de comparator	**0**
• **TOTAL PUNCTAJ**	**62 puncte**

CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ustekinumabum, pentru indicația:*" în monoterapie sau în combinație cu metotrexat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB)"* , întrunește punctajul de admitere **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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ustekinumabum pentru indicația:" *în monoterapie sau în combinație cu metotrexat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB),,.*

Raport finalizat în data de: 19.07.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu