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: APREMILASTUM

INDICAŢIA: ***ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB***

Data depunerii dosarului	**16.12.2021**
Număr dosar	**21692**

PUNCTAJ : 70

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: Apremilastum
1.2. DC: Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimate filmate
Otezla 30 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: L04AA32
1.4. Data eliberării APP: 15 ianuarie 2015
1.5. Deținătorul APP : Amgen Europe B.V. Olanda-reprezentată prin Genesis Biopharma România SRL
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	**Comprimate filmate**
Concentraţia	Pachet pentru inițiere 10 mg, 20 mg, 30 mg Ambalaj pentru continuare 30 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Pachet de inițiere cu blistere PVC/Al inclus într-un card 4 x 10 mg + 4 x 20 mg + 19 x 30 mg comprimate filmate. Cutie cu blistere PVC/Al x 56 mg comprimate filmate.

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 443/2021 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**Pachet de inițiere 1.457,42 lei** **Ambalaj pentru continuare 2.946,71 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Pachet de inițiere 53,97 lei Ambalaj pentru continuare 52,61 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Otezla

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului conform RCP**
Otezla, administrat ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB.	• Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în Tabelul 1. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. • Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare.	• Nu este precizată durata medie a tratamentului. • În timpul studiilor-pivot, cea mai semnificativă îmbunatățire a fost observată în primele 24 săptămâni de tratament. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 săptămâni, tratamentul trebuie reevaluat. Răspunsul pacientului la tratament trebuie evaluat în mod regulat.

Tabelul 1: Programul de creștere treptată a dozei

Ziua 1	Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
Dimineața	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

- Pacienţi vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei pentru această grupă de pacienți.
- Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilastum trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml pe minut, estimat utilizând ecuația Cockcroft-Gault). Pentru creșterea treptată, inițială a dozei la această grupă, se recomandă creșterea treptată a dozei de apremilast utilizând numai programul de dimineață prezentat în Tabelul 1 și ca dozele de seară să fie omise.
- Insuficienţă hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.
- Copii şi adolescenţi: Siguranța și eficacitatea apremilast la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Otezla a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 2 decembrie 2015.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Apremilast a fost considerat:
  - **insuficient** ca monoterapie pentru tratamentul pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), în absența datelor privind distrucția articulară și date specifice privind eficacitatea monoterapiei cu apremilast;
  - **scăzut** în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB) pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB, atunci când terapia biologică nu a fost luată în considerare.
- Otezla nu a demonstrat nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V*)* în managementul pacienţiilor adulți cu artrită psoriazică activă (APs) care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), având în vedere eficacitatea modestă, lipsa de date față de un comparator activ și a absenței datelor privind eficiența apremilastului în ceea ce privește distrucției articulare.

Comisia de Transparenta a acordat pentru tratamentul pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB):

- aviz favorabil pentru includerea Otezla în sistemul de compensare, în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), când terapia biologică nu a fost luată în considerare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 15%.

- aviz defavorabil pentru includerea Otezla în sistemul de compensare, ca monoterapie.

Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Enbrel (Etanercept), Humira (Adalimumab), Remicade (Infliximab), Simponi (Golimumab), Cimzia (Certolizumab pegol), Stelara (Ustekinumab).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Otezla a fost evaluată tehnic de de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 22 februarie 2017 .

În raportul NICE TA 433 medicamentul apremilastum , ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), este recomandat ca opțiune teraputică pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți, numai dacă:

- Pacienții prezintă artrită periferică cu 3 sau mai multe articulații dureroase și 3 sau mai multe articulații tumefiate, și
- boala nu a răspuns la administrarea a cel puțin 2 serii adecvate cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii, fie ca monoterapie fie în asociere, și
- compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

Ar trebui luată în considerare întreruperea tratamentului cu Apremilastum la 16 de săptămâni de tratament dacă nu s-a obținut un răspuns adecvat al bolii, utilizând criteriile modificate de răspuns al artritei psoriazice active (PsARC), definite ca ameliorarea a cel puțin 2 parametrii din cei 4 mentionați în PsARC (incluzând durere articulară sau scorul articular de tumefacție), în lipsa înrăutățirii oricărui alt parametru urmărit. Dacă boala are un răspuns PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index), un dermatolog ar trebui să decidă continuarea tratamentului cu apremilast după 16 săptămâni pe baza răspunsului cutanat.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Otezla a fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC),iar raportul (1053/15) a fost publicat în data de 8 mai 2015.

Medicamentul cu DCI Apremilastum este acceptat pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la cel puțin 2 terapii anterioare cu MARMB.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul Apremilastum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți

care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB. Raportul de evaluare A 15-09 a fost publicat în data de 13 mai 2015.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat Apremilastum (ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB)) față de comparatorul relevant pentru practica clinică, antagoniști TNFα (etanercept sau adalimumab sau infliximab sau golimumab), dacă este posibil în asociere cu metotrexat, specificat de G-BA.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de apremilastum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabel: Apremilastum - Probabilitatea si amploarea beneficiului suplimentar

Indicatie	Terapie comparatoare adecvată[a]	Probabilitate si amploarea beneficiului suplimentar
Tratamentul (ca monoterapie sau în asociere cu MARMB) artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB	Antagoniști TNFα (**etanercept** sau **adalimumab** sau **infliximab** sau **golimumab**), **dacă este posibil în asociere cu metotrexat**	Nu a fost dovedit beneficiu suplimentar
a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către Comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparative adecvate prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparativa, alegerea corespunzatoare a societății farmaceutice este marcata cu litere îngroșate ACT: terapia comparatoare adecvată, G-BA: Comitetul federal comun; MARMB - medicamente antireumatice modificatoare ale bolii		

Procedura pentru obtinerea unei declaratii globale privind beneficiul suplimentar reprezinta o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Otezla a fost evaluată tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 06 august 2015 .

Comparatorii relevanți pentru practica clinică din Germania sunt: antagoniști TNFα (etanercept sau adalimumab sau infliximab sau golimumab), dacă este posibil în asociere cu metotrexat.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional al medicamentului apremilastum ,a fost analizat tratamentul cu apremilastum (ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii) comparativ cu antagoniști TNFα (etanercept sau adalimumab sau infliximab sau golimumab), dacă este posibil în asociere cu metotrexat.

Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru apremilastum comparativ cu antagoniști TNFα.

Administrarea și monitorizarea tratamentului cu Apremilastum trebuie să fie efectuate numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul pacienților cu psorizis și artrită psoriazică.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Apremilast la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după săptămâna 24.

Medicamentul Apremilastum, ca monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB, a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 06 august 2015 în Germania.

Conform OMS 1353/2020 care modifică OMS 861/2014 la tabelul nr. 4 ”Criterii de evaluare DCI noi”, punctul 3.5, medicamentele care îndeplinesc următoarele criterii pot depune:
(i) **autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă**
(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă
(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă

Medicamentul Otezla se încadrează la punctul (i), întrucât pe teritoriul României au fost desfășurate studii clinice în indicația supusă evaluării. Astfel:

- Studiul PALACE 3 (CC-10004-PSA-004) cu număr EudraCT :2010-019941-24 - tratamentul artritei psoriazice active (APs) cu APREMILAST în asociere cu MARMB ” A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, Placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis and a qualifying psoriasis lesion ”
- Studiul PALACE 4 (CC-10004-PSA-005) cu număr EudraCT : 2010-020324-22 - tratamentul artritei psoriazice active (APs) cu APREMILAST în monoterapie ,,A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two doses of apremilast (CC-10004) in subjects with active psoriatic arthritis who have not been previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs”
- Studiul ACTIVE (CC-10004-PSA-006) cu număr EudraCT : 2013-001590-25 – tratamentul artritei psoriazice active (APs) cu APREMILAST in monoterapie “Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE)”

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Apremilastum, este rambursat în **18** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie: Austria, Belgia, Croația, Italia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Spania, Slovenia, Suedia, Slovacia, Lituania, Danemarca și Marea Britanie.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului artritei psoriazice, solicitantul nu a propus comparatori relevanți, conform OMS 861/2014 modificat si completat prin OMS 1353 din 31.07.2020 în vederea efectuării calculului costurilor terapiei.

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

Apremilastum ca monoterapie

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic insuficient	*0*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –Recomandă utilizarea DCI Apremilastum cu restricții față de RCP	*7*
2.2. IQWIG/G-BA – Recomandă utilizarea DCI Apremilastum fără beneficiu terapeutic adițional	*0*
3.1 Statutul de compensare a DCI Apremilastum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Apremilastum – 18 (cu Marea Britanie)	*25*
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.* *Conform notei 5) de subsol de la tabelul 4 din Ordinul 861/2014 cu modificarile și completarile ulterioare cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*	*45*
4.Costurile terapiei	
Nu au fost depuse costurile terapiei de DAPP	*0*
TOTAL PUNCTAJ	*70 de puncte*

Apremilastum în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB)

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic scăzut	*7*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –Recomandă utilizarea DCI Apremilastum cu restricții față de RCP	*7*
2.3. IQWIG/G-BA – Recomandă utilizarea DCI Apremilastum fără beneficiu terapeutic adițional	*0*

3.1 Statutul de compensare a DCI Apremilastum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Apremilastum – 18 (cu Marea Britanie)	***25***
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: ***(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;*** ***(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;*** ***(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.*** ***Conform notei 5) de subsol de la tabelul 4 din Ordinul 861/2014 cu modificarile și completarile ulterioare cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.***	***45***
4.Costurile terapiei	
Nu au fost depuse costurile terapiei de DAPP	***0***
TOTAL PUNCTAJ	***70 de puncte***

6. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Apremilastum 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. RECOMANDARI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru DCI Apremilastum pentru indicatia ***"în monoterapie sau în asociere cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active (APs) la pacienții adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la o terapie anterioară cu MARMB".***

Raport finalizat în data de: 08.08.2022

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