



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LURASIDONUM

INDICAȚIE: TRATAMENTUL SCHIZOFRENIEI LA ADULȚI CU VÂRSTA DE 18 ANI SAU MAI MARE

Data depunerii dosarului

27.06.2019

Numărul dosarului

23564

PUNCTAJ: 57





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lurasidonum

1.2.1. DC: Latuda 18,5 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Latuda 37 mg comprimate filmate

1.2.3. DC: Latuda 74 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: N05AE05

1.4. Data eliberării APP: 14 Noiembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco - A.C.R.A.F. S.p.A. reprezentat prin Angelini Pharmaceuticals Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	18,5 mg, 37 mg, 74 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Latuda 18,5 mg comprimate filmate, Latuda 37 mg comprimate filmate și Latuda 74 mg comprimate filmate	Cutie cu blist. cu doze unitare perforate din Al/ Al x 28 x 1 compr. film .

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Latuda 18,5 mg comprimate filmate, Latuda 37 mg comprimate filmate și Latuda 74 mg comprimate filmate	274,87 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	9,81 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Latuda 18,5 mg comprimate filmate, RCP Latuda 37 mg comprimate filmate și RCP Latuda 74 mg comprimate filmate:

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Latuda este indicat pentru tratamentul schizofreniei la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare.	Doza inițială recomandată este lurasidonă 37 mg o dată pe zi. Nu este necesară modificarea dozei inițiale. Este eficace într-un interval de doze între 37 și 148 mg o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie să se efectueze ținând cont de opinia medicului și de răspunsul clinic observat. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească 148 mg.	Nu este menționată.



Pacienții tratați cu doze mai mari de 111 mg o dată pe zi, care întrerup tratamentul lor pentru mai mult de trei zile ar trebui să reînceapă tratamentul cu doza de 111 mg o dată pe zi care va fi crescută până la doza optimă. Pentru toate celelalte doze pacienții pot reîncepe administrarea cu doza lor inițială, fără a fi nevoie de creșterea dozei inițiale.

Ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase

Se recomandă o doză inițială de 18,5 mg, iar doza maximă de lurasidonă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Poate fi necesară ajustarea dozei de lurasidonă în asociere cu inductori slabi și moderați ai CYP3A4.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici: Recomandările cu privire la doze pentru pacienții vârstnici cu funcție renală normală (ClCr \geq 80 ml/min) sunt aceleași ca pentru adulții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, deoarece pacienții vârstnici pot avea funcția renală scăzută, ar putea fi necesară ajustarea dozei în funcție de starea funcției renale. Sunt disponibile date limitate la pacienții vârstnici tratați cu doze mai mari de lurasidonă. Nu sunt disponibile date la pacienții vârstnici tratați cu 148 mg lurasidonă. Este necesară prudență la tratarea pacienților \geq 65 ani cu doze mai mari de lurasidonă.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență renală ușoară. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei (ClCr) \geq 30 și $<$ 50 ml/min), insuficiență renală severă (ClCr $>$ 15 și $<$ 30 ml/min) boală renală în stadiu terminal (BRST) (ClCr $<$ 15 ml/min), doza inițială recomandată este 18,5 mg, iar doza maximă nu trebuie să depășească 74 mg o dată pe zi. Lurasidona nu trebuie utilizată la pacienți cu BRST decât dacă beneficiile posibile depășesc riscurile posibile. Dacă se utilizează la pacienți cu BRST, se recomandă monitorizarea clinică.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei de lurasidonă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh clasa B) și severă (Child Pugh clasa C). Doza inițială recomandată este 18,5 mg. Doza maximă zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică moderată nu trebuie să depășească 74 mg, iar la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie să depășească 37 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea lurasidonei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

În raportul publicat pe site-ul autorității în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța sunt menționate medicamentele Latuda 18,5 mg comprimate filmate, Latuda 37 mg comprimate filmate și Latuda 74 mg comprimate filmate precum și indicația de la punctul 1.9. Concluzia Comisiei de Transparență, conform avizului datat 19 noiembrie 2014 a fost că beneficiul terapeutic asociat acestor medicamente este **important**. Cuantumul de compensare aferent medicamentelor precizate a fost de 65%.



HAS menționează drept comparatori relevanți pentru practica clinică alte medicamente antipsihotice cu indicație în schizofrenie:

- 18 antipsihotice cu administrare orală:
 - 6 de a 2-a generație: Xeroquel (quetiapina), Abilify (aripirazol), Risperdal, Risperdaloro și genericele (risperidona), Solian și genericele (amisulpirida), Leponex și genericele (clozapina), Zyprexa, Zyprexa Velotab (olanzapina).
 - 12 de prima generație: Loxapac (loxapina), Haldol și genericele (haloperidol), Orap (pimozid), Fluanxol (flupentixol), Tercian (cyamemazina), Largactil (clorpromazina), Moditen (flufenazina), Nozinan (levomepromazina), Piportil (pipotiazina), Neuleptil (propericiazina), Dogmatil și genericele (sulpirida).
- 8 cu administrare injectabilă:
 - 4 de a 2-a generație: Abilify Maintena (aripirazol), Xeplion (paliperidona palmitat), Risperdal Consta LP (risperidona), Zypadhera (olanzapina)
 - 4 de prima generație: Fluanxol LP (flupentixol), Haldol Decanoa (Haloperidol), Modecate (flufnazina), Piportil (pipotiazina).

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul cu DCI Lurasidom nu a fost evaluat de către instituția din Marea Britanie care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Anglia, Irlanda de Nord și Țara Galilor, respectiv *National Institute for Health and Care Excellence*.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Scoția, respectiv The Scottish Medicines Consortium (SMC) a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentelor Latuda 18,5 mg comprimate filmate, Latuda 37 mg comprimate filmate și Latuda 74 mg comprimate filmate, cu indicația menționată la punctul 1.9. Raportul menționează nr. 994/14 și data publicării pe site-ul oficial al instituției: 05 septembrie 2014. Concluzia raportului este **compensarea cu restricție** a lurasidonei, acest medicament reprezentând o alternativă terapeutică pentru pacienții la care se impune evitarea creșterii în greutate și a reacțiilor adverse metabolice.

2.4.1. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medical oficial raportul de evaluare a medicamentului lurasidonă. Conform raportului cu nr. A14-42 datat 28 ianuarie 2015 medicamentul lurasidonă administrat în faza



acută sau pentru prevenția episoadelor de recădere **nu aduce niciun beneficiu terapeutic adițional** comparativ cu amisulprida, aripiprazol, olanzapină, paliperidonă, risperidonă, quetiapină sau ziprasidonă.

2.4.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal German a publicat pe site-ul oficial rezoluția aferentă medicamentului lurasidonă. Conform rezoluției datate 16 aprilie 2015, terapia cu lurasidonă a primit aviz favorabil rambursării **fără restricții** față de RCP Latuda.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentul lurasidonă este rambursat în **9** state membre ale UE. Acestea sunt: Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Italia, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Spania și Suedia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor, solicitantul a ales drept comparator medicamentul cu DCI: Quetiapinum.

Medicamentul propus respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat. Precizăm că solicitantul a propus medicamentul cu DC Seroquel XR pentru efectuarea costurilor terapiei. Prețul cu amănuntul maximal cu TVA aprobat de către Ministerul Sănătății pentru Seroquel XR 150 mg comprimate cu eliberare prelungită, condiționat în cutie x 6 blistere PVC-PCTFE/Al x 10 comprimate cu eliberare prelungită este 194,66 lei. Amintim că medicamentul ales de către aplicant este încadrat ca medicament inovator, conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat „*în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării*”.

În O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, cu ultimul amendament din data de 01.04.2020, medicamentul aferent DCI Quetiapinum cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA, care

- corespunde concentrației de 150 mg, are denumirea comercială Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită.
- corespunde concentrației de 300 mg, are denumirea comercială Quetiapina Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită.
- corespunde concentrației de 50 mg, are denumirea comercială Quetiapina Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită.



- corespunde concentrației de 400 mg, are denumirea comercială Netiapin 400 mg comprimate cu eliberare prelungită.

DCI Quetiapinum

Medicamentul Quetiapinum este listat în H.G. nr.720/2008 actualizat, fiind notat cu **. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu (**) se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, conform aceluiași act legislativ.

Protocolul aferent DCI Quetiapinum, prevăzut în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008, actualizat cu ultimul amendament din data de 04.02.2020, este redat în cele ce urmează:

„ DCI Quetiapinum

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma cu eliberare imediată

d. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320)

Forma cu eliberare prelungită

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și depresiv (319, 320), tulburare depresivă majoră - adjuvant (321)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

315 - Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 - Tulburare schizo-afectivă

303 - Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

325 - Tulburări fobic-anxioase (adjuvant)

338 - Tulburări de personalitate (adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 150 - 300 mg/zi, maxim 800 mg/zi.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc beneficiu.



V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică, neurologie (pentru indicația din boala Parkinson) sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate,.

DCI Quetiapinum

❖ **DC Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită (DAPP Sandoz S.R.L. - România)**

Conform RCP Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită „Netiapin trebuie să fie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 300 mg în Ziua 1 și 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, cu toate acestea dacă este justificată clinic, doza poate fi crescută la 800 mg pe zi. Doza trebuie ajustată în intervalul de dozaj eficient între 400 mg și 800 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. Pentru tratamentul de întreținere în schizofrenie, nu este necesară ajustarea dozei,.

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, cu ultimul amendament din data de 01.04.2020, medicamentul Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită este condiționat în cutie cu blistere PVC-PCTFE/Al x 60 comprimate cu eliberare prelungită, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 63,48 lei.

Luând în considerare doza zilnică recomandată în RCP Netiapin, tratamentul anual cu quetiapină 150 mg comprimate cu eliberare prelungită este **1.542,564** lei (364X4X63.48/60 + 2x63.48/60).

❖ **DC Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită**



Conform RCP Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită „*Quetiapină comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la inițierea tratamentului este 300 mg în Ziua 1, 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, dar în funcție de răspunsul clinic doza poate fi crescută și până la 800 mg zilnic. Doza zilnică poate fi ajustată în intervalul eficace de la 400 mg la 800 mg, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. În cazul tratamentului de întreținere în schizofrenie, ajustarea dozelor nu este necesară,*„

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, cu ultimul amendament din data de 01.04.2020, medicamentul Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită este condiționat în cutie cu blistere PVC-PVDC/Al x 60 comprimate cu eliberare prelungită, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 78,21 lei.

Luând în considerare doza zilnică recomandată în RCP Quetiapină Accord 300mg comprimate cu eliberare prelungită, tratamentul anual cu quetiapină este **950,25** lei ($78,21/60+364 \times 78,21 \times 2/60$).

❖ **DC Quetiapină Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Conform RCP Quetiapină Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită „*Quetiapina Accord ar trebui să fie administrată cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 300 mg în Ziua 1 și 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, cu toate acestea dacă este justificată clinic, doza poate fi crescută la 800 mg pe zi. Doza trebuie ajustată în intervalul de dozaj eficient între 400 mg și 800 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. Pentru tratamentul de întreținere în schizofrenie, nu este necesară ajustarea dozei,*„

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, cu ultimul amendament din data de 01.04.2020, medicamentul Quetiapină Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită este condiționat în cutie cu blistere PVC-PVDC/Al x 60 comprimate cu eliberare prelungită, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 22,22 lei.

Luând în considerare doza zilnică recomandată în RCP Quetiapină Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită costul tratamentul anual cu quetiapină este **1.619,838** lei ($6 \times 22,22/60 + 12 \times 22,22 \times 364/60$).

❖ **DC Netiapin 400 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Conform RCP Netiapin 400 mg comprimate cu eliberare prelungită „*Netiapin trebuie să fie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Doza zilnică la începutul tratamentului este de 300 mg în Ziua 1 și 600 mg în Ziua 2. Doza zilnică recomandată este de 600 mg, cu toate acestea dacă este justificată clinic, doza poate fi crescută la 800 mg pe*



zi. Doza trebuie ajustată în intervalul de dozaj eficient între 400 mg și 800 mg pe zi, în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea pacientului. Pentru tratamentul de întreținere în schizofrenie, nu este necesară ajustarea dozei,.

Conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat, cu ultimul amendament din data de 01.04.2020, medicamentul Netiapin 400 mg comprimate cu eliberare prelungită este condiționat în cutie cu blistere PVC-PCTFE/Al x 60 comprimate cu eliberare prelungită, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 124,51 lei.

Luând în considerare doza zilnică maximă recomandată în RCP Netiapin, tratamentul anual de întreținere cu quetiapină 400 mg comprimate cu eliberare prelungită este **1.514,87** lei (365X 2x124.51/60).

DCI Lurasidonum

Luând în considerare doza zilnică recomandată de lurasidonă, costul anual al terapiei cu medicamentul cu DC Latuda 18,5 mg comprimate filmate este **7.166,25** lei (274.87x2x365/28).

Luând în considerare doza zilnică recomandată de lurasidonă, costul anual al terapiei cu medicamentul cu DC Latuda 37 mg comprimate filmate este **3.583,12** lei (274.87x365/28).

Luând în considerare doza maximă recomandată de lurasidonă, costul anual al terapiei de întreținere cu medicamentul cu DC Latuda 74 mg comprimate filmate este **7.166,25** lei (274.87x2x365/28).

Costul terapiei cu Latuda 18,5 mg comprimate filmate versus costul terapiei cu Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 364,56% față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

Costul terapiei cu Latuda 37 mg comprimate filmate versus costul terapiei cu Netiapin 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 132,28 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

Costul terapiei cu Latuda 18,5 mg comprimate filmate versus costul terapiei cu Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită



Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 654,14 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

**Costul terapiei cu Latuda 37 mg comprimate filmate versus
costul terapiei cu Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 277,07 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

**Costul terapiei cu Latuda 18,5 mg comprimate filmate versus
costul terapiei cu Quetiapină Accord 50 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 342,40 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

**Costul terapiei cu Latuda 37 mg comprimate filmate versus
costul terapiei cu Quetiapină Accord 300 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 121,20 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

**Costul terapiei cu Latuda 74 mg comprimate filmate versus
costul terapiei cu Netiopin 400 mg comprimate cu eliberare prelungită**

Comparând costurile celor 2 terapii, se constată că administrarea de lurasidonă generează cheltuieli mai mari cu 373,06 % față de terapia comparator, determinând un impact bugetar pozitiv.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE

PUNCTAJ

1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important

15



2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - Raportul de evaluare nu a fost publicat	
2.2. SMC - Raportul de evaluare publicat menționează rambursarea restrictivă față de RCP	7
2.3. IQWIG / G-BA - Raportul de evaluare al autorităților care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA)	15
3. Statutul de compensare aferent DCI Lurasidonum - 9 state	20
4. Costurile terapiei	
Terapia cu DCI Lurasidonum determină un impact bugetar pozitiv	0
TOTAL	57

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lurasidonum** indicat în „*tratamentul schizofreniei la adulți cu vârsta de 18 ani sau mai mare*” **nu întrunește punctajul de includere** 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.*

Raport finalizat in data de: 23.06.2020

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