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	10.05.2018
Număr dosar	3609

PUNCTAJ : 54/47

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 comprimate filmate,
Otezla 20 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: Celgene Europe Limited-reprezentată prin Genesis Biopharma România
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 nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**Pachet de inițiere 1501,83 lei** **Ambalaj pentru continuare 3038,89 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Pachet de inițiere 55,62 lei Ambalaj pentru continuare 54,26 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.
- Insuficiență 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.
- Insuficiență 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.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Apremilastum, este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Italia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului artritei psoriazice, solicitant a propus Ixekizumab (DC Taltz), Etanercept (DC Enbrel, DC Benepali), Adalimumab (DC Humira) , Infliximab (DC Remicade, DC Remsima, DC Inflectra), Golimumab(DC Simponi), Secukinumab(DC Cosentyx) drept comparatori relevanți, conform OMS 861/2014 actualizat.

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. Adalimumab (original și biosimilar)
2. Etanercept (original și biosimilar)
3. Golimumab
4. Infliximabum (original și biosimilar)
5. Secukinumb

Ixekizumab (DC Taltz) nu se regăsește pe lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție 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. Ixekinumab nu este rambursat pentru indicația evaluată. În consecință, medicamentul ales de către solicitant nu respectă definiția comparatorului prevăzută în O.M.S 861/2014, cu modificările şi completările ulterioare.

Conform O.M.S 861/2014 actualizat, costul terapiei se face pentru aceeaşi concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, atât pentru DCI supus evaluări, cât şi pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.

Întrucât Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Secukinumab nu au aceeași concentraţie, formă farmaceutică sau cale de administrare cu Apremilast, nu poate fi efectuat calcul costului terapiei cu aceste medicamente.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea publicată la 21 noiembrie 2018 actualizat.

Calculul costului terapiei cu DCI APREMILASTUM (DC OTEZLA)

Apremilastum (DC OTEZLA)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimate filmate (Celgene Europe Limited- reprezentată prin Genesis Biopharma România) este comercializată în pachet de inițiere cu blistere inclus într-un card 4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg comprimate filmate, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 1501,83 lei (55,62 lei/comprimat). De asemenea, **Otezla 30 mg** este comercializată în cutie cu blistere x 56 mg comprimate filmate, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA 3038,89 lei (54,26 lei/comprimat).

Conform RCP-ului, doza recomandată de apremilastum 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. 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.

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

Costul terapiei de inițiere pentru DCI Apremilastum, respectiv 14 zile de tratament, este de **1501,83 lei**.

Costul anual al terapiei de intreținere pentru DCI Apremilastum este de **38090,52 lei** (351x2x54,26 lei).

Costul anual al terapiei cu DCI Apremilastum este de **39592,35 lei** (38090,52 lei+1501,83 lei).

5. PUNCTAJ OBȚINUT

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 – BT1 - Beneficiu terapeutic scăzut în indicația evaluata	**7**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP	**7**
2.2. IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	**15**
3. Statutul de compensare al DCI Apremilastum în statele membre ale UE – 15 țări	**25**
4. Costurile terapiei	

Impact bugetar față de comparator	**0**
• **TOTAL PUNCTAJ**	**54 puncte**

Apremilastum ca monoterapie

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS - Beneficiu terapeutic insuficient în indicația evaluata	**0**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP	**7**
2.2. IQWIG / G-BA - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	**15**
3. Statutul de compensare al DCI Apremilastum în statele membre ale UE – 15 țări	**25**
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar față de comparator	**0**
• **TOTAL PUNCTAJ**	**47 puncte**

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Apremilastum** pentru indicația: *''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,,* **nu întrunește punctajul de admitere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Raport finalizat în data de 07.10.2019

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