

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: SPESOLIMABUM**

**INDICAȚIE: *Tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în monoterapie***

**Data depunerii dosarului**

**19.12.2024**

**Numărul dosarului**

**40089**

**PUNCTAJ: 60 de puncte**

## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Spesolimabum  
 1.2. DC: Spevigo 450 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă  
 1.3. Cod ATC: L04AC22  
 1.4. Data primei autorizări: 9 decembrie 2022  
 1.5. Deținătorul de APP: Boehringer Ingelheim International GmbH, Deutschland  
 1.6. Tip DCI: nouă  
 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

|                              |                                                                             |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Forma farmaceutică</b>    | <b>concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>                                |
| <b>Concentrație</b>          | <b>450 mg</b>                                                               |
| <b>Calea de administrare</b> | <b>intravenoasă</b>                                                         |
| <b>Mărimea ambalajului</b>   | <b>cutie cu 2 flacoane din sticlă de 10 ml a câte 7,5ml conc. (60mg/ml)</b> |

- 1.8. Preț conform Avizului MS PCUE nr. 460838/24.10.2024, emis în baza notei nr. AR 17385/22.10.2024

|                                                                   |                     |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>              | <b>81259,60 lei</b> |
| <b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b> | <b>40.629,8 lei</b> |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Spevigo

**Spevigo este indicat pentru tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în monoterapie.**

Doza recomandată pentru tratamentul unui puseu acut de PPG la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani și greutate corporală de minim 40 kg este o doză unică de 900 mg (două flacoane a câte 450 mg) administrată în perfuzie intravenoasă.

Dacă simptomele puseului acut persistă, poate fi administrată o doză suplimentară de 900 mg la interval de o săptămână după doza inițială.

Spevigo nu a fost studiat la pacienți cu greutatea corporală sub 40 kg.

Așa cum rezultă din modelarea și simularea farmacocinetică, doza recomandată la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani și greutate corporală  $\geq 30$  și  $< 40$  kg este o doză unică de 450 mg (un flacon de 450 mg) administrată sub formă de perfuzie intravenoasă.

Dacă simptomele puseului acut persistă, poate fi administrată o doză suplimentară de 450 mg (un flacon de 450 mg) la interval de o săptămână după doza inițială.

Datele clinice privind tratamentul puseurilor acute ulterioare sunt foarte limitate.

Datele clinice privind utilizarea altor tratamente pentru PPG concomitent cu spesolimab sunt limitate. Spesolimabul nu trebuie utilizat în asociere cu alte tratamente pentru PPG, de exemplu imunosupresoare sistemice, pentru tratarea unui puseu acut.

### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozei.

**Insuficiență renală sau hepatică:** Spesolimab nu a fost studiat conform protocoalelor la aceste grupe de pacienți. În general, nu se anticipează că aceste afecțiuni ar avea vreun impact semnificativ clinic asupra parametrilor farmacocinetici ai anticorpilor monoclonali și nu se consideră necesară ajustarea dozei.

**Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea spesolimab la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### **Mod de administrare**

Acest medicament este destinat exclusiv administrării intravenoase prin perfuzie. Nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă directă sau bolus.

După diluarea cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), se administrează prin perfuzie intravenoasă continuă utilizând o linie intravenoasă care conține un filtru în linie steril, apirogen, cu legare scăzută de proteine (dimensiunea porului 0,2 microni), în decurs de 90 de minute.

Nu trebuie administrată nicio altă perfuzie în paralel, prin intermediul aceluiași abord intravenos. În cazul în care viteza de perfuzare este redusă sau dacă perfuzia este oprită temporar, timpul total de perfuzare (incluzând timpul de oprire) nu trebuie să depășească 180 de minute.

### **Contraindicații**

Hipersensibilitate severă sau care pune viața în pericol la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.

Infecții active importante din punct de vedere clinic (de exemplu tuberculoză activă).

### **Mecanism de acțiune**

Spesolimab este un anticorp monoclonal umanizat antagonist al imunoglobulinei G1 (IgG1) care blochează semnalul receptorului interleukinei 36 IL36R umane. Legarea spesolimab de IL36R previne activarea ulterioară a IL36R prin liganzii săi (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  și  $\gamma$ ) și activarea în aval a căilor proinflamatorii.

### **Efecte farmacodinamice**

După tratamentul intravenos cu spesolimab la pacienții cu PPG, în ser și la nivelul pielii s-au observat concentrații reduse de proteină C reactivă (PCR), interleukină (IL) 6, citokine mediate de celulele T helper (Th1/Th17), markeri inflamatorii mediați de keratinocite, mediatori neutrofilici și citokine proinflamatorii în săptămâna 1, în comparație cu valorile inițiale, iar acestea au fost asociate cu o scădere a severității clinice. Aceste reduceri ale valorilor biomarkerilor au devenit mai pronunțate la ultima determinare în săptămâna 8 în Effisayil 1.

### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Boehringer Ingelheim RCV GMBH & CO KG Viena, Sucursala București, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 40089/2024 aferent medicamentului cu DCI Spesolimabum și DC Spevigo 450 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică: „*tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în monoterapie*”, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 7 din OMS nr.

861/2014 cu modificările și completările ulterioare- „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.

## 2. GENERALITĂȚI DESPRE PSORIAZISUL PUSTULOS GENERALIZAT

Psoriazisul pustular generalizat (PPG) este o boală rară, severă cutanată, caracterizată prin episoade de erupție cu pustule sterile, vizibile macroscopic, care pot asocia inflamație sistemică. Erupțiile sunt caracteristice evoluției clinice a PPG, unii pacienți având o boală recidivantă cu erupții recurente, iar alții având o boală persistentă cu erupții intermitente.

Mecanismele patogenice ale PPG nu sunt pe deplin înțelese. Progresele efectuate în înțelegerea biologiei și a mecanismelor genetice ale autoinflamației și autoimunității au condus la caracterizarea mutațiilor genetice critice asociate cu incidența și patogeniza PPG, cum ar fi mutațiile cu pierderea funcției IL36RN, care au ca rezultat hiperactivarea semnalizării IL-36 datorită stimulării receptorului IL-36 de către liganzii IL-36- $\alpha$  și IL-36- $\beta$ . Producția crescută de IL-36 induce producerea de chemokine de către keratinocite, determinând acumularea de neutrofile la nivelul epidermei, care conduce la dezvoltarea PPG cu formarea pustulelor spongiforme caracteristice acestei boli.

S-au identificat mai mulți factori declanșatori a puseurilor de PPG. Acestea sunt: infecții (streptococice și virale ale căilor respiratorii), vaccinarea, sarcina, hipocalcemia, hipoparatiroidismul, oprirea tratamentului cu corticosteroizi sau cu ciclosporină, expunerea la radiații UV, unele medicamente biologice, etc.

Prevalența PPG variază în funcție de regiunile geografice. Este mai răspândită la femei decât la bărbați, cu un raport femei/bărbați de 2:1 și o vârstă medie de debut de aproximativ 41 de ani (interval: 21 până la 81 de ani). Conform unor date din literatura de specialitate, boala este mai frecventă la asiatici decât la caucazieni.

**Table 1. Prevalence of GPP by geographical region.**

| Country | Prevalence                          | Data source                                               |
|---------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| China   | 1.4 per 100 000 persons             | Urban Employee and Urban Resident Basic Medical Insurance |
| France  | 1.76 per 1 000 000 persons          | French survey of 121 dermatology clinics                  |
| Germany | 4.6 per 10 000 persons <sup>1</sup> | German administrative claims database                     |
| Japan   | 0.2 to 0.3 per 10 000 persons       | Japanese claims database [data on file]                   |
| USA     | 0.7 to 0.9 per 10 000 persons       | US claims databases [data on file]                        |

<sup>1</sup> Based on an ICD-10 code of L40.1 (GPP), with the limitation that the diagnosis might neither have been made nor confirmed by a dermatologist

GPP=generalised pustular psoriasis

Sursa: Assessment report Spevigo; EMA/372955/2024; Procedure No. EMEA/H/C/005874/X/0006/G, 25 July 2024

Erupțiile PPG pot fi idiopatice sau declanșate de stimuli externi (de exemplu, infecție, utilizarea de corticosteroizi, stres sau sarcină). Erupțiile PPG pot provoca morbiditate și mortalitate semnificative. Toate erupțiile au potențialul de a progresa într-un statut care pune viața în pericol.

Simptomele cutanate precum pustulele, durerea și pruritul sunt adesea cele mai supărătoare și determină un impact semnificativ asupra sănătății, anxietatea, depresia și izolarea socială fiind întâlnite frecvent în cazul acestor pacienți. Simptomele sistemice includ fatigabilitate și pirexie.

Clasificarea ERASPEN a PPG este prezentată în tabelul următor.

**Table nr. 2 Classification of GPP by ERASPEN**

| <b>Consensus definition for the diagnosis of GPP by the European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN)</b>                            |                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Primary, sterile, macroscopically visible pustules on non-acral skin (excluding cases where pustulation is restricted to psoriatic plaques)</b> |                                                         |
| Subclassifier                                                                                                                                      | With or without systemic inflammation                   |
| Subclassifier                                                                                                                                      | With or without psoriasis vulgaris                      |
| Subclassifier                                                                                                                                      | Either relapsing (>1 episode) or persistent (>3 months) |

GPP= generalised pustular psoriasis

Sursa: Assessment report Spevigo, 13 October 2022, EMA/50357/2023, Procedure No. EMEA/H/C/005874/0000

Conform recomandărilor pentru diagnosticarea PPG propuse de Asociația Dermatologică Japoneză, diagnosticul de PPG, poate fi pus la pacienții care prezintă următoarele 4 caracteristici:

- 1) simptome sistemice, cum ar fi febră și fatigabilitate
- 2) eritem generalizat sau foarte extins, însoțit de multiple pustule sterile, care pot conflua
- 3) pustule subcorneene neutrofile, la examinarea histopatologică, pustule spongiforme Kogoj
- 4) caracteristicile clinice și histologice de mai sus reapar în mod repetat.

PPG poate fi suspectat la pacienții cu caracteristicile 2 și 3, enumerate mai sus.

Tabloul paraclinic constă în apariția leucocitozei cu neutrofilie și creșterea markerilor inflamatorii. În cazul instalării de complicații pot apărea hipoproteinemie și hipocalcemia.

Complicațiile care pot apărea includ: insuficiență respiratorie, hepatică sau renală, suprainfecțiile bacteriene, sau insuficiența cardiovasculară. Acestea necesită internare în spital, cele mai grave cazuri fiind tratate în unități de terapie intensivă.

PPG are potențial fatal. Rata mortalității pentru pacienții spitalizați cu o criză PPG este de 2,5% în decurs de 4 săptămâni.

Până în prezent, nu există terapii aprobate în UE indicate pentru tratamentul erupțiilor PPG, în pofida morbidității și mortalității asociate cu erupțiile PPG.

Există dovezi limitate privind eficacitatea și siguranța utilizării terapiilor imunomodulatoare nețintite (de exemplu, metotrexat, ciclosporină, retinoizi, corticosteroizi sistemici). Majoritatea terapiilor utilizate în practica clinică sunt asociate cu toxicități.

Limitarea datelor de eficacitate și siguranță se aplică și utilizării opțiunilor de tratament biologic în PPG, inclusiv inhibitori de TNF (adalimumab, infliximab și certolizumab pegol), inhibitori de IL-17 (secukinumab, brodalumab și ixekizumab) și inhibitori de IL-23 (risankizumab și guselkumab).

Într-o publicație din anul 2020 (Kromer și colab.) privind răspunsul la tratament în cazul unui număr de 86 de pacienți cu PPG care au primit diferite tratamente pentru boala lor în centrele de dermatologie din Germania, se precizează că medicamentele cel mai frecvent administrate au fost: metotrexat (20,9% dintre ciclurile de tratament), acitretin (13,9%), esteri ai acidului fumaric (9%), etanercept (9%) și infliximab (9%), precum și adalimumab și ciclosporină (8,5% fiecare). În general, în aproape 60% dintre toate seriile de tratament, nu a fost obținut niciun răspuns (27,3%) sau doar răspuns parțial (31,4%), în timp ce un răspuns excelent a fost atins în 41,3% dintre toate ciclurile de tratament.

Prin urmare, necesitatea existenței opțiunilor de tratament a puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat este susținută de următorii factori:

- debutul imprevizibil al erupțiilor,
- povara pentru pacienți,
- riscul potențial vital aferent oricărui puseu acut,
- nevoia de a îmbunătăți calitatea vieții.

### **3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI SPESOLIMABUM ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI PUSTULOS GENERALIZAT**

**Studiul Effisayil 1** cu numărul de identificare 1368-0013 a fost un studiu randomizat, efectuat în regim dublu-orb, controlat cu placebo, în scopul evaluării eficacității și siguranței clinice a spesolimabului la pacienți adulți cu puseuri acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG), diagnosticat conform criteriilor European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (Rețeaua Europeană de Experti în Psoriazis Rar și Sever - ERASPEN), indiferent de statusul mutației IL36RN.

Pacienții au fost randomizați dacă prezentau un puseu acut de PPG de intensitate moderată până la severă, definit printr-un scor total pe scala Evaluare globală a psoriazisului pustulos generalizat, efectuată de medic (GPPGA) (cu interval de la 0 [fără] la 4 [sever]) de cel puțin 3 (moderat), prezența unor pustule noi (apariție nouă sau agravare a pustulelor existente), subscor de pustule GPPGA de cel puțin 2 (ușor) și o arie a suprafeței corporale de cel puțin 5% acoperită cu eritem și prezență a pustulelor.

Pacienților li s-a solicitat să oprească tratamentul sistemic și topic pentru PPG înainte de randomizare (vezi tabelul următor). Pacienții cu un puseu acut de PPG care pune viața în pericol sau cei care necesitau tratament în secția de terapie intensivă au fost excluși din studiu.

**Tabelul 3: Timpul minim între oprirea administrării medicamentelor pentru tratamentul PPG restricționate și randomizare (Effisayil 1)\***

| Durata perioadei de eliminare | Medicamente sau clasa de medicamente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 luni                        | adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, medicamente de investigație clinică pentru psoriazis (non-biologice)                                                                                                          |
| 6 săptămâni                   | etanercept                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 30 zile                       | tratamente imunomodulatoare sistemice (de exemplu, corticosteroizi**, ciclofosamidă), tofacitinib, apremilast; alte tratamente sistemice pentru psoriazis (de exemplu, fumarati), orice dispozitiv sau medicament de investigație clinică (cu excepția medicamentelor pentru psoriazis); fotochimioterapie (de exemplu, PUVA); afereză adsorbivă cu granulocite și monocite |
| 7 zile                        | anakinra                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

\* Nu se inițiază tratament cu 1 săptămână înainte de randomizare: fototerapie (de exemplu UVA, UVB), tratament topic pentru psoriazis sau orice altă afecțiune la nivelul pielii (de exemplu corticosteroizi topici, analogi topici de vitamina D, gudron, antralină, retinoizi topici); nu se inițiază tratament cu 2 săptămâni înainte de randomizare, nu se crește doza în intervalul de 2 săptămâni anterior randomizării și trebuie ca tratamentul să fi fost oprit înainte de administrarea primei doze: metotrexat, ciclosporină, retinoizi. \*\* Fără restricții în ceea ce privește corticosteroizii administrați prin inhalare pentru tratarea astmului bronșic sau corticosteroizii sub formă de picături administrate în ochi sau în ureche

Criteriul principal final de evaluare al studiului I-a constituit proporția de pacienți cu un subscor de pustule GPPGA de 0 (indicând lipsa pustulelor vizibile) în săptămâna 1 după tratament.

Criteriul secundar de evaluare al studiului I-a constituit proporția de pacienți cu un scor GPPGA total de 0 sau 1 (piele curată sau aproape curată) în săptămâna 1.

Pentru subscorul de pustule GPPGA de 0 și scorul GPPGA total de 0/1 s-a utilizat imputarea non-responderilor pentru gestionarea utilizării medicației de salvare (tratament la latitudinea investigatorului în cazul agravării bolii) și a medicației de urgență (o doză unică de 900 mg de spesolimab administrat intravenos) și a datelor lipsă.

În total au fost randomizați 53 pacienți (2:1) pentru a li se administra intravenos o doză unică de spesolimab 900 mg (n = 35) sau placebo (n = 18).

Pacienții din oricare dintre grupurile de tratament care au prezentat în continuare simptome de puseu acut în săptămâna 1 au fost eligibili pentru a li se administra o doză intravenoasă unică de spesolimab 900 mg în regim deschis, rezultând 12 pacienți (34%) din grupul de tratament cu spesolimab cărora li s-a administrat a doua doză de spesolimab și 15 pacienți (83%) din grupul cu administrare de placebo cărora li s-a administrat o doză de spesolimab în ziua 8.

În plus, la 6 pacienți (4 din grupul de tratament cu spesolimab; 2 din grupul cu administrare de placebo) s-a administrat tratament pentru puseuri acute cu o doză unică de 900 mg de spesolimab administrată intravenos pentru reapariția unui puseu acut după ziua 8.

Populația de studiu a fost formată din 32% bărbați și 68% femei. Vârsta medie a fost de 43 de ani (interval: 21-69); 55% dintre pacienți erau caucazieni și 45% asiatici. Majoritatea pacienților incluși în studiu aveau un subscor de pustule GPPGA de 3 (43%) sau 4 (36%), iar pacienții aveau un scor GPPGA total de 3 (81%) sau 4 (19%). 24,5% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu terapie biologică pentru PPG.

În săptămâna 1 a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește proporția de pacienți care au atins un subscor de pustule GPPGA de 0 (indicând absența pustulelor vizibile) și un scor GPPGA total de 0 sau 1 (piele curată sau aproape curată) în grupul de tratament cu spesolimab, în comparație cu grupul cu administrare de placebo.

**Tabelul 4: Subscorul de pustule GPPGA și scorul GPPGA total în săptămâna 1 (Effisayil 1)**

|                                                                | Placebo  | Spesolimab 900 mg i.v |
|----------------------------------------------------------------|----------|-----------------------|
| Număr de pacienți analizați                                    | 18       | 35                    |
| Pacienți care au atins un subscor de pustule GPPGA de 0, n (%) | 1 (5,6)  | 19 (54,3)             |
| valoarea p*                                                    | 0,0004   |                       |
| Pacienți care au atins un scor GPPGA total de 0 sau 1, n (%)   | 2 (11,1) | 15 (42,9)             |
| valoarea p*                                                    | 0,0118   |                       |

GPPGA = evaluarea globală a psoriazisului pustulos generalizat, efectuată de medic; i.v. = intravenos ; \* Valoarea p unilaterală

Atât pentru criteriul principal de evaluare, cât și pentru cel secundar, efectul tratamentului a fost observat la toți pacienții, indiferent de statusul mutației IL36RN.

În perioada controlată cu placebo, cu durata de 1 săptămână, din studiul Effisayil 1, au fost raportate infecții la 17,1% dintre pacienții tratați cu spesolimab, în comparație cu 5,6% dintre pacienții la care sa administrat placebo. Infecția gravă (infecție la nivelul tractului urinar) a fost raportată la 1 pacient (2,9%) din grupul de tratament cu spesolimab și la niciun pacient din grupul cu administrare de placebo.

Reacțiile la nivelul locului de administrare a perfuziei includ eritem, tumefiere, durere, indurație, senzație de căldură, exfoliere, papulă, prurit, erupție cutanată tranzitorie și urticarie la locul de administrare a injecției. Reacțiile la nivelul locului de administrare a perfuziei au fost în mod tipic ușoare până la moderate ca severitate.

La pacienții cu PPG tratați cu spesolimab administrat intravenos în studiul Effisayil 1, 46% dintre pacienți au prezentat AAM. La majoritatea subiecților cu rezultat pozitiv la testul pentru AAM au apărut, de asemenea, anticorpi neutralizanți.

#### 4. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

##### 4.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul cu DC Spevigo 450 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația menționată la punctul 1.9, acordând un **beneficiu terapeutic important**, ca opțiune de **primă intenție, în monoterapie, pentru tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani**. Raportul este datat 11 decembrie 2024.

##### 4.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul NICE nu este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Spevigo 450 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația menționată la punctul 1.9.

#### 4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul SMC este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Spevigo 450 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația menționată la punctul 1.9., având nr. SMC 2729. Datat 7 februarie 2025, raportul cuprinde **avizul nefavorabil rambursării** tehnologiei Spevigo. În raport se menționează că gestionarea episoadelor moderate până la severe de psoriazis pustulos generalizat se bazează pe medicamente imunomodulatoare cu indicații off-label, inclusiv non-biologice, cum ar fi retinoizii, metotrexatul, ciclosporina și corticosteroizii sistemici sau medicamentele biologice.

#### 4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul IQWiG este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Spevigo cu indicația menționată la punctul 1.9. Raportul este datat 25 Aprilie 2023 și are nr. A23-05. Conform acestui raport, comparatorul relevant pentru Spevigo este reprezentat de glucocorticoizi sistemici. Rezultatele studiului clinic EFFISAYIL 1 au fost analizate de către evaluatorii germani. Pe baza dovezilor clinice prezentate de către solicitant, experții germani au concluzionat că **nu există niciun beneficiu clinic adițional dovedit** pentru medicamentul Spevigo comparativ cu glucocorticoizii sistemici.

#### 4.2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

La data întocmirii acestui raport, pe site-ul G-BA este publicat raportul de evaluare aferent tehnologiei Spevigo pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul este datat 20 iulie 2023. Concluzia privind existența unui beneficiu adițional față de comparator, este că **nu există niciun beneficiu clinic adițional dovedit** pentru medicamentul Spevigo comparativ cu glucocorticoizii sistemici.

### **5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentantul DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Spesolimabum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în 15 state membre UE și Marea Britanie. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Croația, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Grecia, Ungaria, Italia, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

### **6. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

***6.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni***

Datele din literatura de specialitate nu atestă că pacienții cu diagnosticul de psoriazis pustulos generalizat asociază o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

**6.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere rezultatele studiului clinic Effisayil 1, SETS consideră că tehnologia Spevigo încetinește evoluția bolii către stadiile avansate de severitate.

**6.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor prezentate pe site-ul OrphaNet afecțiunea psoriazis pustulos generalizat este încadrată în categoria bolilor rare, având alocat codul ORPHA: 247353.

## **7. PUNCTAJ**

**Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă (Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)**

| Criterii de evaluare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Punctaj |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |
| 1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15      |
| 1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 7       |
| 1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 0       |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| 2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă | 15      |
| 2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă     | 7       |
| 2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0       |
| 2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de                                                                                                                                                   | 15      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |
| 2.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP | /                   |
| 2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare                                                                                                                                                      | 0                   |
| 3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 25                  |
| 3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20                  |
| 3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10                  |
| 3.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 0                   |
| <b>4. Stadiul evolutiv</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |
| 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 0                   |
| 4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:<br>a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau<br>b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetarea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni                                                                                                                                                                                                    | 10                  |
| 4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale                                                                                                                                                                                                                                                | 10                  |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>60 de puncte</b> |

## 8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI **Spesolimabum** cu indicația: „**Tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în monoterapie,**”, întreține criteriile de includere 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, în programul **G31f „Psoriazis cronic sever (plăci)**”, din cadrul Secțiunii C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință”, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”,.

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Spesolimabum** cu indicația: „**Tratamentul puseurilor acute de psoriazis pustulos generalizat (PPG) la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, în monoterapie,**”, după includerea în Listă a medicamentului.

Raport finalizat în 07 aprilie 2025

### Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. EPAR Spevigo



4. Rezumatul caracteristicilor produsului Spevigo

5. HAS Spevigo

6. Orphanet

7. Kromer și colab., 2020

8. Psoriasis pustulos generalizat-Raport de caz și perspective terapeutice, Andreea Roxana Furtunescu et al.2022

9. The Scottish Medicines Consortium (SMC) SMC2729

10. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch

(SGB V) Spesolimab (Generalisierte pustulöse Psoriasis, Akutbehandlung)

11. IQWiG: Spesolimab (generalized pustular psoriasis) Benefit assessment according to §35a SGB V1

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**