



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: TILDRAKIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

23.07.2020

Numărul dosarului

11789

PUNCTAJ: 95





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Tildrakizumabum

1.2. DC: Ilumetri 100 mg solutie injectabila in seringa preumpluta

1.3. Cod ATC: L04AC17

1.4. Data eliberării APP: 17.09.2018

1.5. Deținătorul de APP: ALMIRALL S.A.

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă in seringă preumplută
Concentrații	100 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumpluta X 1 ml solutie injectabila

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165 din 2020 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14006,25 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	14006,25 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Ilumetri:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Ilumetri este indicat pentru tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică.	Doza recomandată de Ilumetri este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și la interval de 12 săptămâni ulterior. La pacienții cu anumite caracteristici (de exemplu, încărcătură crescută a bolii, greutate corporală ≥ 90 kg) doza de 200 mg poate genera o eficacitate mai mare.	Tratament cronic. La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta, ulterior, ameliorări la continuarea tratamentului după 28 de săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală sau hepatică

Ilumetri nu a fost studiat la aceste grupe speciale de pacienți. Nu se pot emite recomandări privind doza. Pentru mai multe informații despre eliminarea tildrakizumab.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ilumetri la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Ilumetri pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 3 iunie 2020 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat** (SMR) prezentat de medicamentul Ilumetri a fost considerat :

- **important** la pacienții în situație de eșec terapeutic (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două terapii dintre terapiile sistemice non-biologice și fototerapia.

Necesitatea medicală

Psoriazisul în plăci este o afecțiune cronică a pielii, întâlnită frecvent, care afectează aproximativ 2% din populația generală a Franței.

Psoriazisul în plăci este consecința unei reînnoiri accelerate a celulelor epidermei, însoțită de o reacție inflamatorie. Acesta se traduce prin apariția de pete roșii, adesea iritante, și o acumulare de scuame care pot fi localizate pe întregul corp (cel mai adesea pe brațe, trunchi, genunchi, tălpi, palme, unghii, față, scalp). Factorii de mediu pot acționa ca factori declanșatori sau agravanți, dar nu sunt responsabili pentru psoriazis (de exemplu, stres, traume ale pielii, anotimpuri reci, anumite medicamente ...). Progresia se face prin recurențe care durează de la câteva săptămâni la câteva luni. Frecvența acestor recurențe variază extrem de mult de la un pacient la altul, de asemenea, uneori la același pacient de-a lungul vieții. Recurențele psoriazisului nu sunt întotdeauna previzibile.

Din cauza simptomelor, inclusiv mâncărime și durere, complicații și aspect inestetic, psoriazisul afectează calitatea vieții pacienților. Principalele complicații sunt cutanate (psoriazis eritrodermic, psoriazis pustular) și articulare (afectare periferică sau axială).

Arsenalul terapeutic include terapii locale (agenți dermatocorticoizi, analogi de vitamina D3, retinoizi) pentru tratamentul formelor ușoare și terapii sistemice pentru forme moderate până la severe: fototerapie, retinoizi, metotrexat, ciclosporină și, în cazul unui eșec, contraindicație sau intoleranță la aceste tratamente, apremilast, imunosupresoare anti-TNF α și inhibitori de interleukină (inhibitor al IL12/IL23, inhibitor ai IL17, inhibitor al receptorului IL17 și inhibitor al IL23). Aceste terapii nu au ca rezultat vindecarea definitivă a afecțiunii, dar permit obținerea dispariției temporare, mai mult sau mai puțin complete a leziunilor, iar strategia terapeutică este reprezentată de utilizarea prin „rotație”, în special din cauza fenomenelor de eșec terapeutic. Prin urmare, în ciuda arsenalului terapeutic disponibil, nevoia medicală rămâne parțial acoperită.



Nevoia medicală este în prezent parțial acoperită de alternativele disponibile (imunosupresoare anti-TNF α și inhibitori de interleukină), cu toate acestea, având în vedere fenomenul de eșec terapeutic, rămâne nevoia de a avea alternative eficiente și bine tolerate pe termen lung, care ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților.

Cererea de includere a medicamentului ILUMETRI (tildrakizumab) are la bază 2 studii clinice realizate la adulți cu psoriazis moderat spre sever care necesită o terapie sistemică sau fototerapie:

- ReSURFACE 1 (P010): studiu de fază III de superioritate, randomizat, dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele cu o durată de 64 de săptămâni, care compară dozele de 100 mg și 200 mg de tildrakizumab cu placebo,
- ReSURFACE 2 (P011): studiu de fază III de superioritate, randomizat, dublu-orb, multicentric, pe grupuri paralele cu o durată de 52 de săptămâni, care compară dozele de 100 mg și 200 mg de tildrakizumab cu placebo și etanercept 50 mg.

Laboratorul a furnizat, de asemenea:

- Rezultatele a 5 ani de faze de extensie ale acestor două studii;
- o meta-analiză de comparație indirectă în rețea al cărei obiectiv a fost de a compara eficacitatea, tolerabilitatea și îmbunătățirea calității vieții observate cu tildrakizumab și cu celelalte medicamente biologice disponibile.

A fost realizată o meta-analiză în rețea, utilizând abordarea bayesiană, în vederea evaluării eficacității substanței tildrakizumab 100 mg și 200 mg comparativ cu cea a altor terapii biologice pentru psoriazis în plăci, moderat spre sever, cu privire la scorul PASI 50, 75, 90 și 100.

A fost efectuată o revizuire sistematică a literaturii pentru a identifica studii clinice randomizate, comparative, care au inclus adulți cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, tratați anterior cu o terapie biologică sau tratați anterior cu o terapie sistemică non-biologică.

Studiile au realizat o comparație cu unul dintre următoarele tratamente sau cu un placebo / măsuri de susținere au fost incluse:

- adalimumab (40 mg/2 săptămâni)
- etanercept (25 mg 2 ori/săptămână sau 50 mg 1 dată/săptămână – au fost combinate datele aferente celor două doze)
- ixekizumab (80 mg/2 săptămâni)
- secukinumab (300 mg/4 săptămâni)
- ustekinumab (45 mg pentru pacienții $\leq$ 100 kg și 90 mg pentru pacienții $>$ 100 kg o dată la 12 săptămâni sau 45 mg, apoi 90 mg o dată la 12 săptămâni)
- brodalumab (210 mg/săptămână)
- guselkumab (100 mg/8 săptămâni)

Au fost utilizate următoarele tratamente suplimentare:

- apremilast (30 mg de două ori pe zi)

- dimetil fumarat (doză maximă de 240 mg 3 ori/zi)

Meta-analiză în rețea a fost efectuată după un model bayesian ierarhic cu efect aleatoriu, cu o probabilitate multinomială. O analiză probit a fost dezvoltată pentru analize simultane de scor PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90 și PASI 100).

Răspunsul PASI a fost evaluat în două momente diferite: între 12 și 16 săptămâni și între 24 și 28 de săptămâni.

Analizele se bazează pe următoarele ipoteze:

- S-a considerat acceptabilă agregarea rezultatelor studiilor de la 12 și 16 săptămâni.
- Pentru comparațiile la 24 și 28 de săptămâni, fiind efectuată o încrucișare în majoritatea studiilor cu întreruperea grupului placebo, s-a emis ipoteza de a avea un efect placebo constant după săptămâna 16.

Un total de 45 de studii a fost inclus în meta-analiză.

Pentru perioada 12-16 săptămâni, rezultatele au sugerat:

- un efect mai important al substanței tildrakizumab 100 mg și 200 mg comparativ cu cel al substanței etanercept cu privire la răspunsul PASI 75/90/100,
- nicio diferență semnificativă între tildrakizumab 100 mg, tildrakizumab 200 mg, ustekinumab (45 și 90 mg) și adalimumab 40 mg cu privire la răspunsul PASI 75/90/100,
- un efect mai semnificativ al altor tratamente (secukinumab, ixekizumab, brodalumab și guselkumab), comparativ cu cel al substanței tildrakizumab 100 mg și 200 mg cu privire la răspunsul 75/90/100.

Pentru perioada 24-28 săptămâni, rezultatele au sugerat:

- un efect mai important al substanței tildrakizumab 100 mg și 200 mg comparativ cu cel al substanței etanercept cu privire la răspunsul PASI 75/90/100,
- nicio diferență semnificativă între tildrakizumab 100 mg și 200 mg și comparatorii ustekinumab (45 și 90 mg) și ixekizumab cu privire la răspunsul PASI 75/90/100.
- nicio diferență semnificativă între tildrakizumab 100 mg și adalimumab 40 mg cu privire la PASI 75/90/100 și nicio diferență semnificativă între tildrakizumab 200 mg și adalimumab 40 mg cu privire la răspunsul PASI 75, dar o superioritate în beneficiul substanței tildrakizumab 200 mg cu privire la răspunsurile PASI 90/100.
- o superioritate a substanței guselkumab și secukinumab comparativ cu tildrakizumab 100 mg și 200 mg cu privire la răspunsurile PASI 75/90/100.

Cu toate acestea, aceste rezultate din comparații indirecte prin meta-analiză în rețea ar trebui considerate ca fiind cu titlu experimental și studii clinice de comparație directă sunt necesare pentru a evalua eficacitatea substanței tildrakizumab în comparație cu alte terapii biologice sistemice pentru psoriazis. Eficacitate Evaluarea eficacității substanței tildrakizumab (ILUMETRI) în tratamentul psoriazisului se bazează pe două studii clinice de superioritate, randomizate, dublu-orb, multicentrice, unul dintre acestea comparând dozele de 100 mg și 200 mg

controlate cu placebo (studiu ReSURFACE 1 de 64 de săptămâni) și celălalt controlat cu placebo și etanercept (studiu ReSURFACE 2 de 52 de săptămâni). Aceste studii au fost efectuate pe pacienți cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, care necesită o terapie sistemică sau fototerapie. Este posibil ca pacienții să fi avut istoric de terapii sistemice convenționale sau biologice. O perioadă de întrerupere a fost planificată înainte de randomizarea tratamentelor în desfășurare (topice sau sistemice) la momentul selecției pacienților. În cadrul studiului ReSURFACE 2, comparația cu etanercept a reprezentat un obiectiv secundar al studiului; cu toate acestea, diferitele teste utilizate pentru această comparație au fost incluse în analiza ierarhică a testelor care au inclus, la fel ca și pentru studiul ReSURFACE 1, cele două criterii principale de evaluare și o serie de criterii secundare de evaluare, inclusiv răspunsurile PASI 90 și PASI 100.

Criteriile principale de evaluare au fost reprezentate de procente de respondenți PASI 75 și PGA 0 sau 1 cu reducere ≥ 2 puncte: comparativ cu momentul inițial al includerii, aceștia fiind evaluați după 3 luni de tratament (S12). Populația analizată a fost reprezentată de pacienții randomizați care au primit cel puțin 1 doză din medicamentul studiat.

În cadrul studiului ReSURFACE 1, 772 de pacienți au fost incluși dintre care, 22,9% primiseră deja cel puțin un tratament biologic, 35,4% primiseră cel puțin un tratament non-biologic și 28% fuseseră tratați cu fototerapie. Pacienții prezentau o formă moderată până la severă (PASI mediu = 20; 67% dintre pacienți aveau un PGA moderat și 30% un PGA moderat până la sever).

După 12 săptămâni de tratament, substanța tildrakizumab în doze de 100 mg și 200 mg și-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo, având la bază cele două criterii principale de evaluare:

- procentul respondenților PASI 75 în S12: 63,8% și 62,3% versus 5,8% în grupul placebo ($p < 0,001$);
- procentul respondenților PGA 0 sau 1 în S12 cu o ameliorare ≥ 2 puncte comparativ cu momentul inițial: 57,9% și respectiv 59,1% versus 7,1% în grupul placebo ($p < 0,001$).

Tildrakizumab în doze de 100 mg și 200 mg și-a demonstrat, de asemenea, superioritatea în comparație cu placebo pe baza criteriile secundare de evaluare ierarhizate, reprezentate de răspunsul PASI 90 (63,8% și 62,3% versus 5,8%, $p < 0,001$) și răspunsul PASI 100 (57,9% și 59,1% versus 7,1%), evaluate în S12.

În cazul pacienților tratați cu tildrakizumab 100 mg sau 200 mg de la începutul studiului, răspunsurile clinice cu privire la PASI 75, PASI 90 și PASI 100 au rămas stabile până la sfârșitul studiului (S64).

În cadrul studiului ReSURFACE 2, 1.090 de pacienți au fost incluși dintre care, 12,3% primiseră deja cel puțin un tratament biologic, 39,1% primiseră un tratament non-biologic și 41,3% fuseseră tratați cu fototerapie. Pacienții prezentau o formă moderată până la severă (PASI mediu = 20; 62 % dintre pacienți aveau un PGA moderat și 32 % un PGA moderat până la sever).

După 12 săptămâni de tratament, substanța tildrakizumab 100 mg și 200 mg și-a demonstrat superioritatea comparativ cu placebo, având la bază cele două criterii principale de evaluare:

- procentul respondenților PASI 75 în S12: 61,2% și 65,6% versus 5,8% în grupul placebo ($p < 0,001$);

- procentul respondenților PGA 0 sau 1 în S12 cu o ameliorare ≥ 2 puncte comparativ cu momentul inițial: 54,7% și 59,2% versus 4,5% în grupul placebo ($p < 0,001$).

O diferență semnificativă în favoarea substanței tildrakizumab versus placebo sau etanercept a fost evidențiată la primele 8 teste ale ierarhiei care a inclus 14.

Astfel, tildrakizumab în doze de 100 mg și 200 mg a fost superior substanței placebo în ceea ce privește răspunsul PASI 90 (63,8% și 62,3% versus 5,8%, $p < 0,001$) și răspunsul PASI 100 (57,9% și 59,1% versus 7,1%), evaluate în S12.

Prin comparație cu substanța etanercept, s-a observat o diferență semnificativă în favoarea substanței tildrakizumab 200 mg cu privire la:

- răspunsul PASI 75 în S12 (65,6% versus 48,2%, $p < 0,001$) și în S28 (72,6% versus 53,6%, $p < 0,001$)

- răspunsul PGA 0 sau 1 cu o reducere ≥ 2 puncte comparativ cu momentul inițial al includerii în S12 (59,2% versus 47,6%, $p = 0,003$) și în S28 (69,2% versus 45,3%, $p < 0,001$);

S-a observat o diferență semnificativă în favoarea substanței tildrakizumab 100 mg cu privire la răspunsul PASI 75 în S12 (61,2% versus 48,2%, $p < 0,001$).

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în favoarea substanței tildrakizumab 100 mg versus etanercept cu privire la răspunsul PGA 0 sau 1 cu o reducere ≥ 2 puncte în S12 comparativ cu momentul inițial al includerii. În cazul pacienților tratați cu tildrakizumab 100 mg sau 200 mg de la începutul

studiului, răspunsurile clinice cu privire la PASI 75, PASI 90 și PASI 100 au rămas stabile până la sfârșitul studiului (S52).

În cadrul celor două studii, după S12 sau S28, pacienții din diferite grupuri și-au continuat tratamentul cu tildrakizumab sau l-au întrerupt pentru a primi tildrakizumab 100 mg sau 200 mg. Prin urmare, în ultima parte a studiilor, toți pacienții au primit tildrakizumab în doze de 100 mg sau 200 mg. Pacienții nonrespondenți în S28 au întrerupt studiul.

La sfârșitul fiecăruia dintre aceste studii, pacienții respondenți PASI 50 ar putea continua tratamentul pe care l-au primit în ultima parte a studiului (tildrakizumab 100 mg sau 200 mg), integrând o fază de extensie pe termen lung de 4 ani. Evaluarea eficacității pe durata aceste faze a reprezentat un obiectiv secundar (obiectiv principal de tolerabilitate). Răspunsurile PASI 75, PASI 90 și PASI 100 observate la începutul fazei de extensie au rămas stabile pe parcursul perioadei.

În cadrul studiilor ReSURFACE 1 și ReSURFACE 2, calitatea vieții a fost evaluată sub formă de criteriu de evaluare experimental (care nu este inclus în secvența ierarhică de analiză a obiectivelor secundare). Prin urmare, nu se poate trage nicio concluzie oficială din aceste rezultate. Tolerabilitate Cele mai frecvente evenimente adverse observate în cazul substanței tildrakizumab în studiile ReSURFACE 1 și ReSURFACE 2 au fost reprezentate de infecții

($\geq 1/10$), în special rinofaringită, și mai rar ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), reacții la locul injectării, tulburări gastrointestinale (diaree, grețuri și gastroenterită), dureri de cap și dursalgie. Printre cele mai frecvente evenimente adverse de interes s-a observat apariția infecțiilor grave, evenimentelor cardiovasculare, incluzând evenimente cardiovasculare majore, tumori maligne și câteva cazuri de cancer de piele non-melanom și melanom. Cu toate acestea, analiza acestor date nu a permis păstrarea acestora ca riscuri dovedite, dar sunt considerate riscuri potențiale. Studiile de extensie de 4 ani au confirmat profilul de tolerabilitate observat în fazele de inducție ale acestor studii.

A fost instituit un plan de gestionare a riscurilor pentru care până în prezent nu a fost identificat niciun risc semnificativ care să fie supus monitorizării farmacovigilenței. Un program de studiu al tolerabilității își propune să colecteze date despre tolerabilitate pe termen lung și despre riscurile importante potențiale reprezentate de infecțiile grave, efectele cancerigene, evenimentele cardiovasculare, comportament și ideeație suicidară, efectele asupra sarcinii, alăptare, risc de malformații congenitale și pentru sugar.

Eficacitatea substanței tildrakizumab a fost demonstrată comparativ cu placebo în două studii de fază III de o bună calitate metodologică și ale căror rezultate au fost în concordanță cu criteriile principale de evaluare evaluate în S12 cu privire la procentele respondenților PASI 75 și PGA 0 sau 1 cu o reducere ≥ 2 puncte în comparație cu momentul inițial. Superioritatea a fost, de asemenea, demonstrată pe criteriile mai stricte, răspunsurile PASI 90 și PASI 100, cu o metodologie de analiză (ierarhizarea testelor) care a permis controlarea creșterii riscului alfa în legătură cu multitudinea testelor.

Analiza ierarhizată a testelor a permis, de asemenea, păstrarea rezultatelor de superioritate a substanței tildrakizumab 200 mg comparativ cu etanercept (analiză secundară) cu privire la răspunsul PASI 75 și la răspunsul PGA 0 sau 1 cu o reducere ≥ 2 puncte în S12 și S28, dar nu și cu privire la răspunsul PASI 90 și PASI 100. Pentru doza de 100 mg, superioritatea în comparație cu etanercept a fost demonstrată oficial doar pentru răspunsul PASI 75 în S12.

Alegerea substanței etanercept drept comparator activ nu a fost optimă în măsura în care adalimumab, un alt imunosupresor anti-TNF α , este recunoscut ca tratament sistemic de referință de primă linie în caz de eșec al tratamentelor sistemice convenționale. În plus, ustekinumab, inhibitor de interleukină IL12/IL23 disponibil la momentul desfășurării studiilor, își demonstrase superioritatea față de etanercept. Prin urmare, interesul rezultatelor versus etanercept este limitat.

Răspunsurile clinice observate cu tildrakizumab 100 mg et 200 mg au rămas stabile de-a lungul timpului, până la 4 ani suplimentari pentru fazele de extensie.

Comisia regretă absența unor date solide în ceea ce privește calitatea vieții într-o patologie în care acestea sunt afectate în special, și anume în formele severe și extinse. Profilul de tolerabilitate pe termen scurt și pe termen lung până la 5 ani este favorabil, caracterizat mai ales prin infecții ale căilor respiratorii superioare (în special, rinită), reacții la locul injectării, tulburări gastrointestinale și dureri de cap. Riscurile cancerigene, cardiovasculare și

comportamentale (comportament și ideea suicidară) și riscul de infecții grave sunt considerate riscuri potențiale și sunt supuse monitorizării speciale în planul de gestionare a riscurilor.

Luând în considerare datele privind eficacitatea și tolerabilitatea, precum și limitele cu privire la transferabilitate, se așteaptă un impact al substanței tildrakizumab cu privire la morbiditate, iar impactul suplimentar asupra calității vieții nu a fost demonstrat până în prezent.

Prin urmare, ca și în cazul altor tratamente sistemice biologice, ILUMETRI (tildrakizumab) oferă un răspuns la nevoia medicală identificată și acoperită incomplet din cauza eșecurilor la tratamentele disponibile și a fenomenelor de eșec terapeutic.

2.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate- NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat la data de 17 aprilie 2019 pe site-ul oficial un raport privind medicamentul tildrakizumabum pentru indicația tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică (TA575). Conform acestui raport tildrakizumabum **este recomandat ca o opțiune** pentru tratamentul psoriazis în plăci moderat până la sever, numai dacă:

- boala este severă, definită pe baza unui scor total de severitate PASI (Indexului Ariei de Psoriazis și Severitate) de 10 sau mai mare și un scor privind calitatea vieții DLQI (Indicele Dermatologic privind Calitatea Vieții) mai mare de 10 și
- Boala nu a răspuns la alte tratamente sistemice, inclusiv cu ciclosporină, metotrexat și fototerapie sau dacă aceste opțiuni sunt contraindicate sau nu sunt tolerate și
- Compania furnizează medicamentul conform acordului comercial.

Aceste mențiuni nu reprezintă restricții pentru indicația prevăzută în RCP, medicamentele inhibitori de interleukină evaluate de NICE pentru tratamentul psoriazisului în plăci fiind recomandate atunci când sunt îndeplinite primele două criterii enumerate. Tratamentul psoriazisului cuprinde terapii topice, sistemice non-biologice (prima linie terapeutică, e.g. metotrexat, ciclosporină), fototerapie și biologice (considerate ca a doua linie de tratament).

A se avea în vedere oprirea administrării de tildrakizumab între 12 săptămâni și 28 de săptămâni dacă nu a existat o reducere de cel puțin 50% a scorului PASI de la momentul începerii tratamentului.

Tratamentul cu tildrakizumab se oprește la 28 de săptămâni dacă psoriazisul nu a răspuns adecvat. Un răspuns adecvat este definit ca: o reducere de 75% a scorului PASI (PASI 75) de la momentul începerii tratamentului sau o reducere de 50% a scorului PASI (PASI 50) și o reducere de 5 puncte a scorului DLQI de la momentul începerii tratamentului.



Dacă pacienții și medicii acestora apreciază că tildrakizumab este unul dintr-o serie de tratamente adecvate, ar trebui ales tratamentul cel mai puțin scump (ținând seama de costurile de administrare, dozare, prețul per doză și acordurile comerciale).

Atunci când utilizează scorul PASI, specialiștii din domeniul medical ar trebui să țină seama de culoarea pielii și de modul în care aceasta ar putea afecta scorul PASI și să realizeze ajustările clinice pe care le consideră adecvate.

Atunci când utilizează scorul DLQI, specialiștii din domeniul medical ar trebui să țină seama de orice dizabilități fizice, psihice, senzoriale sau de învățare sau de dificultăți de comunicare care ar putea afecta răspunsurile la chestionarul DLQI și să realizeze ajustările pe care le consideră adecvate.

Aceste recomandări nu sunt destinate să afecteze tratamentul cu tildrakizumab care a fost inițiat în NHS înainte de publicarea acestui îndrumar. Persoanele care beneficiază de tratament în afara acestor recomandări îl pot continua fără modificarea acordurilor de finanțare aflate în vigoare înainte de publicarea acestui îndrumar, până când ei și medicii lor curanți din cadrul NHS apreciază că este necesară oprirea tratamentului.

Tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever include tratamente sistemice biologice pentru boala care nu răspunde la tratamente non-biologice sistemice. Tildrakizumab este propus ca alternativă la alte tratamente biologice sistemice deja recomandate de NICE.

Rezultatele studiilor clinice arată că tildrakizumab ameliorează psoriazisul în plăci severe în comparație cu placebo sau cu etanercept. De obicei, se observă ameliorări mai importante după tratamentul de 28 de săptămâni comparativ cu 12 săptămâni de tratament. Dacă este comparat indirect, tildrakizumab pare să fie la fel de eficient ca adalimumab și ustekinumab, dar nu la fel de eficient ca alte tratamente biologice.

Estimările cele mai plauzibile privind raportul cost-eficiență pentru tildrakizumab comparativ cu majoritatea celorlalte tratamente biologice disponibile arată că, în general, este eficient din punctul de vedere al costurilor. Prin urmare, tildrakizumab este recomandat ca o opțiune pentru a fi utilizat în cadrul NHS pentru psoriazisul sever care nu a răspuns la tratamente sistemice non-biologice sau dacă acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Tildrakizumab a fost propus să fie considerat ca o alternativă la alte tratamente biologice sistemice. Autorizația de comercializare pentru tildrakizumab este pentru „adulți eligibili pentru terapia sistemică”. Cu toate acestea, în oferta companiei, tildrakizumab a fost încadrat ca o alternativă numai la tratamentele biologice sistemice, care în practica actuală a NHS sunt administrate după tratamentele sistemice non-biologice. Prin urmare, poziționarea cuprinde un segment de populație mai restrâns decât autorizația de comercializare. Cu toate acestea, expertul clinician a confirmat că aceasta este cea mai probabilă etapă a căii de tratament în care clinicienii NHS ar lua în considerare administrarea de tildrakizumab. Comitetul a concluzionat că această poziționare pe calea de tratament a fost adecvată și că ar evalua tildrakizumab în comparație cu alte tratamente biologice.

Compania a sugerat că infliximab nu a fost un tratament de comparație relevant, deoarece a fost recomandat doar pentru persoanele cu psoriazis în plăci extrem de severe. ERG (grupul de evaluare a probelor) a explicat că o

mare parte a populației în studiile clinice cu tildrakizumab a prezentat psoriazis în plăci foarte sever. De asemenea, infliximab a fost inclus ca tratament de comparație în evaluările anterioare, în aceeași poziționare pe calea de tratament ca și tildrakizumab. Comitetul a concluzionat că infliximab a fost un comparator relevant față de tildrakizumab.

Compania a sugerat că tratamentele sistemice non-biologice apremilast și dimetil fumarat, utilizate în practica clinică a NHS în aceeași poziționare ca și tratamentele biologice sistemice, nu sunt tratamente de comparație relevante. Expertul clinician a explicat că aceste opțiuni au fost rareori utilizate în practică, deoarece sunt percepute a fi mai puțin eficiente decât tratamentele biologice. Acestea vor fi luate în considerare numai pentru persoanele pentru care un tratament biologic nu a fost potrivit sau care nu au dorit să primească un tratament biologic. Comitetul a ajuns la concluzia că, deși apremilastul și dimetil fumaratul au fost utilizate de NHS pentru unele persoane cu psoriazis, cele mai relevante tratamente de comparație cu tildrakizumab au fost alte tratamente biologice.

Principalele dovezi în sprijinul tildrakizumab au provenit din studiile clinice reSURFACE (reSURFACE 1 și reSURFACE 2). Acestea au fost studiile clinice controlate, randomizate dublu-orb care au inclus un total de 1.862 de pacienți cu psoriazis în plăci. Acestea au comparat 2 doze de tildrakizumab (100 mg și 200 mg) cu placebo, iar în reSURFACE 2 a fost inclus și un grup pe etanercept. Rezultatele primare au fost scorul de severitate PASI (Psoriasis Area and Severity Index) și Evaluarea Globală a Medicului (PGA). Atât scorurile PASI cât și PGA au fost evaluate la 12 săptămâni și la 28 de săptămâni, astfel:

- PASI 75: o reducere de 75% a scorului PASI de la momentul începerii tratamentului și
- PGA: un calificativ PGA de „clar” (scor 0) sau „aproape clar” (scor 1).

Pacienții din reSURFACE 1 și reSURFACE 2 au fost urmăriți pentru rezultate pe termen mai lung, timp de 64 de săptămâni și respectiv 52 de săptămâni.

Compania a prezentat rezultate pentru ambele doze autorizate de tildrakizumab (100 mg și 200 mg). Reprezentantul companiei a explicat că doza superioară este destinată utilizării prin inducerea tratamentului la pacienți cu o greutate corporală mare sau la pacienți grav afectați de boală, stabiliți de medicul terapeut. Comitetul a notat că nu există nicio diferență privind eficacitatea între cele 2 doze în studiile reSURFACE. Expertul clinician a explicat că medicii terapeuți vor aprecia flexibilitatea dozelor disponibile ale aceluiași tratament. Comitetul a concluzionat că este oportun să aibă în vedere ambele doze autorizate în luarea deciziilor proprii.

Comitetul a fost conștient de faptul că autorizația de comercializare a tildrakizumab stabilește că, dacă nu există răspuns după 28 de săptămâni de tratament, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu tildrakizumab. Acesta a amintit că rata de răspuns PASI 75 pentru tildrakizumab la 28 de săptămâni a fost statistic semnificativ mai înaltă decât la 12 săptămâni în studiile reSURFACE, iar alte tratamente biologice au avut la rândul lor o rată de răspuns superioară la evaluările ulterioare. Comitetul a apreciat că programarea mai puțin frecventă a

administrării dozelor de tildrakizumab a însemnat că acest efect întârziat al tratamentului a fost mai vizibil, deoarece au fost administrate doar 2 doze înainte de evaluarea răspunsului la 12 săptămâni. Expertul clinician a apreciat că evaluarea la 12 săptămâni ar fi prematură și că ar prefera să se reducă la minimum riscul ca un pacient să renunțe la un tratament potențial eficient. Comitetul a concluzionat că rezultatele clinice din studiile clinice reSURFACE din săptămânile 12 și 28 ar trebui avute în vedere în luarea deciziilor sale.

Comitetul a notat că:

- În săptămâna 12, pacienții randomizați cu tildrakizumab aveau mai multe șanse de a avea un răspuns PASI 75 și PGA clar sau minim față de pacienții randomizați cu placebo sau etanercept.
- În săptămâna 28, pacienții randomizați cu tildrakizumab aveau mai multe șanse de a avea un răspuns PASI 75 și PGA clar sau minim față de pacienții randomizați cu etanercept, dar nu au fost disponibile niciun fel de informații față de placebo.

Comitetul a concluzionat că tildrakizumab a fost mai eficient din punct de vedere clinic decât placebo și etanercept.

Compania a efectuat o meta-analiză a rețelei pentru a compara indirect tildrakizumab cu alte tratamente biologice (adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, ixekizumab, secukinumab și ustekinumab) folosind date din 45 de studii clinice. Studiile incluse au evaluat răspunsul PASI 75 în diferite momente, pe care compania le-a grupat în etape separate pentru analiza sa:

- Răspunsul măsurat de la 12 săptămâni până la 16 săptămâni (etapa I).
- Răspunsul măsurat de la 16 săptămâni până la 24 de săptămâni (etapa II). Etapa II a fost o analiză planificată separată care a exclus grupurile placebo, rezultând o rețea incompletă, prin urmare nu a fost luată în considerare în această evaluare.
- Răspunsul măsurat de la 24 de săptămâni până la 28 de săptămâni (etapa III).

Niciun studiu clinic nu a raportat rezultatele placebo în etapa III. Pentru a include placebo în rețeaua de etapă III, compania a utilizat ratele de răspuns placebo din aceleași studii clinice de la etapa I. ERG a notat că acest lucru a determinat ca analiza etapei a III-a să fie mai slabă decât analiza etapei I. Acest lucru se datorează faptului că nu au existat date directe cu placebo de la săptămâna 24 până la săptămâna 28 și întrucât majoritatea studiilor clinice au fost studii în regim deschis în această etapă, deși a fost inclus un grup de control pe etanercept în etapa a III-a. De asemenea, ERG a apreciat că excluderea infliximabului din rețea nu era în concordanță cu evaluările anterioare și că, inclusiv, aceasta ar consolida rețeaua. Prin urmare, ERG a inclus 6 studii clinice suplimentare într-o analiză exploratorie. Comitetul a concluzionat că meta-analiza rețelei, incluzând infliximab, a fost adecvată pentru luarea deciziilor. Compania a acceptat preferințele comitetului și analiza exploratorie a ERG.

Pentru analiza etapei I (de la săptămâna 12 la săptămâna 16), comitetul a notat că ratele de răspuns PASI 75 pentru tildrakizumab au fost mai mari decât cele pentru etanercept, similare cu adalimumab și ustekinumab și mai

reduse decât pentru alte tratamente biologice vizate, inclusiv guselkumab (un inhibitor al interleukinei-23, la fel ca și tildrakizumab). Pentru analiza etapei III (săptămânile 24 – 28), comitetul a notat că meta-analiza rețelei a sugerat că ratele de răspuns PASI 75 pentru tildrakizumab au fost semnificativ mai mari statistic decât în etapa I. De asemenea, a notat că tildrakizumab în etapa III a prezentat un nivel mai mare al ratei de răspuns PASI 75 decât etanercept și adalimumab în etapa III și o eficacitate similară cu alte tratamente biologice vizate în etapa I, care au reflectat regulile de întrerupere a tratamentului utilizate în practica NHS pentru acele tratamente. Comitetul a concluzionat că tildrakizumab a fost mai eficient în etapa III decât în etapa I. De asemenea, a concluzionat că eficacitatea tildrakizumab în etapa I a fost cea mai apropiată de adalimumab în etapa I, iar eficacitatea tildrakizumab în etapa III a fost cea mai apropiată de guselkumab în etapa I.

Comitetul a analizat dacă utilizarea tildrakizumab ar fi mai eficientă din perspectiva costurilor resurselor NHS pentru persoanele cu psoriazis sever pentru care tratamentele biologice reprezintă o opțiune, luând în considerare o schemă revizuită de acces la tildrakizumab a pacientului și schemele de acces al pacientului la celelalte tratamente biologice. Comitetul a analizat rezultatele deterministe provenite din analizele revizuite ale companiei, astfel cum au fost ajustate de către ERG, pentru a ține cont de schemele de acces al pacienților pentru brodalumab, guselkumab, ixekizumab și secukinumab. Analizele revizuite au inclus rezultatele comparațiilor între secvențele de tratament precum și rezultatele comparațiilor în perechi ale tratamentelor individuale cu cea mai bună îngrijire de susținere.

- Pentru tildrakizumab a evaluat la 28 de săptămâni, câștigul QALY comparat cu cea mai bună îngrijire de susținere

- Îngrijirea a fost apropiată de câștigurile QALY ale altor tratamente vizate, care sunt, de obicei, evaluate între 12 săptămâni și 16 săptămâni (precum brodalumab, guselkumab, ixekizumab, infliximab și secukinumab). Comitetul a fost de acord că acest lucru înseamnă că tildrakizumab, atunci când a fost evaluat la 28 de săptămâni, ar putea înlocui aceste tratamente. Prin urmare, comitetul a luat în considerare estimările eficienței costurilor pentru tildrakizumab evaluate la 28 de săptămâni în comparație cu aceste tratamente de comparație. A notat că, deși alte tratamente biologice au fost mai scumpe și mai eficiente, tildrakizumab a oferit unul dintre cele mai mari beneficii nete în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere (peste 7.000 de lire sterline, cu un cost de oportunitate de 20.000 de lire sterline per QALY câștigat, comparativ cu mai puțin de 6.000 de lire sterline pentru tratamentele de comparație) și, prin urmare, a fost considerat eficient din perspectiva costului. Comitetul a concluzionat că tildrakizumab evaluat la 28 de săptămâni reprezintă probabil o utilizare eficientă a costurilor pentru resursele NHS.

- Comitetul a examinat apoi dacă tildrakizumab ar fi eficient din perspectiva costurilor cu o perioadă de inducție mai scurtă (14 săptămâni). Câștigul QALY comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere a fost mai mic decât atunci când a fost evaluat la 28 de săptămâni și mai mic decât câștigul QALY al majorității celorlalte tratamente biologice. Cu toate acestea, tildrakizumab a prezentat un beneficiu net superior comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere (în jur de 7.000 de lire sterline) față de multe alte tratamente biologice aprobate de NICE, cum ar fi

ixekizumab, guselkumab și secukinumab în comparație cu cea mai bună îngrijire de susținere (mai puțin de 6.000 de lire sterline). Comitetul a concluzionat că tildrakizumab evaluat la 14 de săptămâni reprezintă probabil o utilizare eficientă a costurilor pentru resursele NHS.

Comitetul a concluzionat că tildrakizumab reprezintă probabil o utilizare eficientă a costurilor pentru resursele NHS când răspunsul a fost evaluat fie la 14 fie la 28 de săptămâni. Oricum, tildrakizumab cu o regulă de întrerupere la 28 de săptămâni a generat un câștig QALY superior față de o regulă de întrerupere la 14 săptămâni și a prezentat un beneficiu net superior. Comitetul, având în vedere considerentele menționate în secțiunea 3.9, a concluzionat că, dacă nu a existat un răspuns adecvat la 28 de săptămâni (fie un răspuns PASI 75, fie un răspuns PASI 50 și o reducere de 5 puncte a DLQI), tildrakizumab ar trebui întrerupt. De asemenea, comitetul a concluzionat că, dacă nu a existat cel puțin o reducere de 50% a scorului PASI de la momentul începerii tratamentului până în intervalul cuprins între 12 și 28 de săptămâni, ar trebui luată în considerare întreruperea tratamentului cu tildrakizumab.

2.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate- SMC

Autoritatea competentă din Scoția a publicat raportul de evaluare a medicamentului tildrakizumab indicat pentru tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică, conform documentului **SMC 2167** publicat pe site-ul instituției scoțiene în data de 5 iulie 2019. Medicamentul a fost evaluat pentru indicația „*tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică*” și a primit **aviz pozitiv** de compensare pentru indicația evaluată cu restricție pentru pacienții care nu au răspuns la terapiile sistemice convenționale (incluzând ciclosporina, metotrexatul și fototerapia), sunt intoleranți sau au o contraindicație la aceste tratamente.

2.2.3 ETM bazată pe cost-eficacitate- G-BA

Raportul Comitetului Federal Comun a publicat pe site-ul oficial german privind evaluarea medicamentului Tildrakizumabum pentru indicația precizată la punctul 1.9, fiind datat pe 2 mai 2019. Conform acestuia, s-a acordat **aviz pozitiv fără restricții fata de RCP** prezentat de medicamentul Tildrakizumabum.

Scopul prezentului raport este reprezentat de evaluarea beneficiului suplimentar oferit de Tildrakizumab în comparație cu o terapie comparativă adecvată administrată pacienților adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, care poate fi avut în vedere pentru o terapie sistemică.

În sensul concluziilor formulate de către G-BA cu privire la terapia comparativă adecvată, sunt evidențiate cazurile descrise în tabelul 1.

Tabelul 1: Problemele asociate evaluării beneficiilor oferite de Tildrakizumab:

Cazul	Indicație	Terapie comparativă adecvată
1	pacienți adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, pentru care este avută în vedere pentru prima dată administrarea unei terapii sistemice	Adalimumab sau Ciclosporină sau Ixekizumab sau Methotrexat sau fototerapie (NB-UVB, terapie foto și salină) sau Secukinumab
2	pacienți adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, la care o terapie sistemică a produs efecte insuficiente	Adalimumab sau Infliximab sau Ixekizumab sau Secukinumab sau Ustekinumab

Pentru determinarea beneficiului suplimentar sunt avute în vedere studii randomizate controlate (RCTs), cu o durată minimă de 24 de săptămâni.

Rezultate

Cazul 1

Pentru cazul 1 (pacienți adulți cu psoriazis cu plăci cu gravitate medie până la ridicată, pentru care este avută în vedere pentru prima dată administrarea unei terapii sistemice), pU prezintă rezultatele cu raportare la brațele individuale în contextul diferitelor studii. Ca terapie comparativă s-a optat pentru esterul de acid fumaric.

Datele prezentate de către pU sunt irelevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar oferit de Tildrakizumab în raport cu terapia comparativă adecvată pentru cazul 1 din acest domeniu de aplicare, deoarece esterul de acid fumaric nu reprezintă o opțiune pentru terapia comparativă adecvată. pU nu prezintă motivele pentru care se referă la o terapie comparativă adecvată care nu mai prezintă actualitate și, prin aceasta, realizează o derogare de la terapia comparativă adecvată actuală, definită de către G-BA pentru domeniul de aplicare în cauză (cu 6 opțiuni posibile).

Cazul 2

Pentru cazul 2 (pacienți adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, la care o terapie sistemică a produs efecte insuficiente), pU optează pentru Etanercept, ca opțiune la terapia comparativă adecvată. Acesta prezintă RCT P011 pentru compararea Tildrakizumab cu Etanercept.

RCT prezentat de către pU este irelevant pentru evaluarea beneficiului suplimentar oferit de Tildrakizumab în raport cu terapia comparativă adecvată pentru cazul 2 din acest domeniu de aplicare, deoarece Etanercept nu reprezintă o opțiune pentru terapia comparativă adecvată.

pU motivează administrarea Etanercept ca opțiune în cadrul terapiei comparative adecvate pentru început cu o linie identică de argumentare cu cea prezentată în cadrul dosarului pentru evaluarea beneficiilor oferite de dimetil fumarat (comanda AI 7-49) în contextul aceleiași indicații. În mod suplimentar, pU evidențiază alte argumente care susțin faptul că Etanercept reprezintă o terapie comparativă adecvată alternativă.

pU nu pune la dispoziție date relevante, de exemplu sub forma unei prelucrări sistematice a dovezilor care să indice cel puțin o echivalență între Etanercept și alte tratament cu agenți biologici. Cu privire la semnificația Etanercept sub formă de terapie comparativă adecvată, și G-BA și-a exprimat anterior punctul de vedere în cadrul argumentării în mai multe proceduri de evaluare în contextul aceleiași indicații (de exemplu comenzile A17-49 și A17-60). G-BA menționează explicit: „În contextul disponibilității alternativelor valabile, cu dovezi corespunzătoare, Etanercept nu este considerată o terapie alternativă adecvată în domeniul de aplicare care urmează a fi examinat”. Și prezentările generale sistematice mai recente evidențiază relevanța secundară a Etanercept în raport cu opțiunile menționate de către G-BA pentru terapia comparativă adecvată și susțin această abordare.

În ansamblu, argumentele oferite de către pU nu pun sub semnul întrebării terapia comparativă adecvată definită de către G-BA.

Rezumat

Nici pentru cazul 1, dar nici pentru cazul 2, pU nu prezintă date relevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar oferit de Tildrakizumab în comparație cu o terapie comparativă adecvată administrată pacienților adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, care poate fi avut în vedere pentru o terapie sistemică. Nu rezultă în acest context un argument pentru a susține prezența unui beneficiu suplimentar oferit de Tildrakizumab în comparație cu terapia alternativă adecvată. Probabilitatea și ponderea beneficiului suplimentar, grupe de pacienți cu beneficiu terapeutic suplimentar semnificativ

Tabelul 2 prezintă un rezumat cu privire la probabilitatea și ponderea beneficiului suplimentar oferit de Tildrakizumab

Tabelul 2: Tildrakizumab - Probabilitatea și ponderea beneficiului suplimentar:

Indicație	Terapie comparativă adecvată	Probabilitatea și ponderea beneficiului suplimentar
pacienți adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, pentru care este avută în vedere pentru prima dată administrarea unei terapii sistemice	Adalimumab sau Ciclosporină sau Ixekizumab sau Methotrexat sau fototerapie (NB-UVB, terapie foto și salină) sau Secukinumab	Nu a fost evidențiată prezența unui beneficiu suplimentar
pacienți adulți care suferă de psoriazis cu plăci, cu o gravitate medie până la ridicată, la care o terapie sistemică a produs efecte insuficiente	Adalimumab sau Infliximab sau Ixekizumab sau Secukinumab sau Ustekinumab	Nu a fost evidențiată prezența unui beneficiu suplimentar

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul European S3 pentru tratamentul sistemic în psoriasis, actualizat în anul 2015, editat de Societatea Europeană de Dermatologie, Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie și Consiliul Internațional pentru Psoriazis recomandă pentru tratamentul psoriazisului cronic sever:

- terapia sistemică convențională
 - acitretinum este recomandat de experți, în doze mici (20-30mg) zilnic; dacă tratamentul se dovedește eficient doza poate fi crescută peste 30mg (conform practicii clinice),
 - ciclosporinum este recomandată ca tratament de inducție pe termen scurt; poate fi administrată o perioadă mai îndelungată dar numai la anumiți pacienți dacă durata este < 2 ani; pentru un tratament îndelungat se impune acordul unui nefrolog; doza de inițiere este 2,5mg/kg corp până la 4 săptămâni; doza poate fi crescută până la 5mg/kg corp/zi,
 - esterii ai acidului fumaric sunt recomandați în tratamentul de inducție, pe termen lung fiind permisă o creștere treptată a dozei,
 - metotrexatum este recomandat în terapia de inducție și poate fi utilizat pe termen lung, fiind administrat oral sau subcutanat; doza de inițiere este 15mg/săptămână dar poate varia de la 5 la 25mg/săptămână,
- terapia biologică, de linia a doua (administrată doar dacă fototerapia și agenții convenționali sistemici sunt inadecvați, contraindicați sau prezintă intoleranță)
 - adalimumab poate fi utilizat timp îndelungat, se începe cu o doză de 80 mg în prima săptămână și se continuă cu 40mg la 2 săptămâni,
 - etanerceptum este folosit în doze de 50 mg x 1 sau x 2/săptămână ca tratament de inducție și de menținere, pe termen lung,
 - infliximabum 5mg/kg corp este medicație de inducție și poate fi utilizată pe termen lung, la fiecare 8 săptămâni de tratament,
 - ustekinumabum este recomandat pentru tratamentul de inducție și pe termen lung în doze de 45 mg la pacienții cu masa corporală ≤ 100 kg și 90mg la cei de peste 100 kg.

În ghidul american pentru tratamentul și managementul psoriazisului actualizat în martie 2016 se prevăd următoarele:

- în managementul psoriazisului se folosesc medicamente topice sau sistemice, fototerapia dar se recomandă și utilizarea unor metode pentru reducerea stresului, climatoterapie și adjuvanți, cum ar fi agenți de hidratare, acid salicilic keratolitice (uree),
- metotrexatul poate fi utilizat atât timp cât se dovedește eficient și este bine tolerat,

- ciclosporina este folosită intermitent pentru inducerea unui răspuns clinic; unul sau mai multe cicluri pe o perioadă de 3-6 luni,
- tranziția de la terapia sistemică convențională la un agent biologic se poate face direct, prin suprapunere dacă este necesar pentru a nu reduce eficacitatea, sau după o pauză de tratament impusă din motive de siguranță,
- în cazul eșecului terapiei convenționale se recomandă trecerea la tratamentul cu medicamente biologice; se recomandă ca această tranziție să fie realizată fără să existe o perioadă de monitorizare în care pacientul să nu primească tratament, din considerente de eficacitate clinică.
- În literatura de specialitate, terapiile biologice cu acțiune la țintă IL-23 și IL-17 recomandate pentru pacienții diagnosticați cu psoriazis în plăci, moderat până la sever sunt:
 - terapii cu acțiune pe subunitatea P40 a IL-12 și IL-23
 - ✓ ustekinumab
 - ✓ briakinumab
 - terapii cu acțiune pe subunitatea P19 a IL-23
 - ✓ tildrakizumab
 - ✓ BI-655066 (anticorp monoclonal)
 - ✓ guselkumab
 - terapii cu acțiune asupra IL-17
 - ✓ secukinumab
 - ✓ ixekizumab
 - terapii cu acțiune asupra IL-17RA
 - ✓ brodalumab.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că DCI Tildrakizumabum este rambursat în **8** de state **membre ale UE**. Acestea sunt: Austria, Belgia, Danemarca, Olanda, Germania, Spania, Marea Britanie, și Italia și în plus, Elveția și Norvegia.

5. COSTUL TERAPIEI

Medicamentele rambursate pentru tratarea psoriazisului sunt listate în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată, versiune publicată în Monitorul Oficial. Aceste terapii sunt menționate în sublista C aferentă „DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, la secțiunea C1 „DCI-urile corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli

în regim de compensare 100% din prețul de referință,,. Enumerarea medicamentelor rambursate este prezentată în tabelul următoare:

G31f Psoriazis cronic sever (plăci)		
1.	Etanerceptum**1	L04AB01
2.	Infliximabum**1	L04AB02
3.	Adalimumabum**1	L04AB04
4.	Ixekizumabum**1	L04AC13
5.	Ustekinumabum**1	L04AC05
6.	Secukinumabum**1	L04AC10
7.	Guselkumabum**1	L04AC16
8.	Certolizumab Pegol**1	L04AB05
9.	Risankizumabum**1	L04AC18

Dintre medicamentele compensate, solicitantul a propus drept comparator pentru tildrakizumab medicamentul cu DCI: Secukinumabum. Acesta se regăsește pe *Lista cuprinzând 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1 (tratament ambulatoriu), G31f Psoriazis cronic sever (plăci).*

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed cu ultima completare din data de 20.01.2021.

Terapia cu DCI Tildrakizumab versus terapia cu DCI Secukinumabum

Tabel 3: Terapia cu DCI Tildrakizumab versus terapia cu DCI Secukinumabum:

DCI	Tildrakizumab	Secukinumabum
DC	<i>Ilumetri 100 mg solutie injectabila in seringă preumplută</i>	<i>Cosentyx 150 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută</i>
DAPP	ALMIRALL S.A.	Novartis Europharm Limited, Irlanda
Protocol terapeutic aferent DCI conform prevederilor O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat (cu ultimul amendament reprezentat de O. nr. 138/312/2020): 1. Indicația rambursată 2. Mod de administrare 3. Situații particulare	Protocolul terapeutic nu a fost întocmit.	1. Indicație rambursată: tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică 2. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. 3. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.



Recomandările terapeutice prevăzute în RCP aferent DCI aprobat de către EMA: 1. Indicația aprobată 2. Doza administrată 3. Perioada estimată pentru obținerea răspunsului clinic 4. Evaluarea continuării tratamentului după prima evaluare a răspunsului clinic 5. Situații particulare: obținerea unui răspuns parțial la tratament	1. Ilumetri este indicat pentru tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică.	1. Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.
	2. Doza recomandată de Ilumetri este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și la interval de 12 săptămâni ulterior	2. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, la o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg.
	3. Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament.	3. Datele disponibile sugerează faptul că, de obicei, se obține un răspuns clinic într-un interval de 16 săptămâni de tratament.
	4. La pacienții cu anumite caracteristici (de exemplu, încărcătură crescută a bolii, greutate corporală ≥ 90 kg) doza de 200 mg poate genera o eficacitate mai mare.	4. Trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului la pacienții care nu prezintă răspuns într-un interval de 16 săptămâni de tratament.
	5. La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta, ulterior, ameliorări la continuarea tratamentului după 28 de săptămâni.	5. Unii pacienți care prezintă un răspuns inițial parțial pot obține ulterior îmbunătățiri la continuarea tratamentului după cele 16 săptămâni.
Condiționare și preț cu amanuntul maximal cu TVA conform Ordinului M.S nr. 1165/2020	Cutie cu 1 seringă preumplută X 1 ml soluție injectabilă	Cutie x 2 seringi preumplute x 1ml soluție injectabilă respectiv Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.
	14006,25 lei	4.961,81 lei respectiv 2.516,31 lei
Costul anual al tratamentului cu DCI pentru situația în care există răspuns la tratament în perioada estimată, iar tratamentul nu este întrerupt - pacienți care obțin răspuns PASI 75 la săptămâna 16 utilizând dozele de tratament conform RCP (400 mg în săptămânile 0, 2, 4 urmate de 200mg/2 săptămâni rezultând în total 29 seringi preumplute în primul an de terapie - pacienți care nu au obținut răspunsul PASI 75 la săptămâna 16 pot primi (conform RCP) începând cu săptămâna 18 o doză de 400mg/2 săptămâni rezultând în total 46 seringi preumplute în primul an de terapie	70.031,25 lei [14.006,25 lei PVA/UT x 5 doze (2 de încărcare în prima lună + 3 de întreținere)]	79,388.96 lei [4961,81 lei PVA/UT x 16 doze (5 de încărcare în prima lună + 11 de întreținere)]
Impact bugetar aferent DCI evaluat	NEGATIV ($\Delta = - 11.79 \%$)	

6. PUNCTAJUL OBTINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1. HAS - beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2. NICE - fără restricții comparativ cu RCP	15
SMC - fără restricții comparativ cu RCP	
3. G-BA - fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE - 8 state	20
4. Costul terapiei	
Impact bugetar negativ față de comparator	30
TOTAL	95 de puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Tildrakizumabum întrunește punctajul de admitere **necondiționată** 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, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA 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, subprogramul G31f Psoriazis cronic sever (plăci).*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI tildrakizumabum pentru indicația:
„tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică,,

Raport finalizat la data de : 15.02.2021

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