



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BIMEKIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică*

Data depunerii dosarului

01.09.2022

Numărul dosarului:

12650

Punctaj : 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Bimekizumabum
1.2. DC: Bimzelx 160 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
1.3. Cod ATC: L04AC21
1.4. Data eliberării APP: 20.08.2021
1.5. Deținătorul de APP: UCB PHARMA S.A. - BELGIA
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Concentrație	160 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 stilouri injectoare preumplute

- 1.8. Preț conform O.M.S.

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Bimzelx 160 mg	8.622,99 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Bimzelx 160 mg	4.311,495 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Bimzelx este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică.	Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Bimzelx:

Grupe speciale de pacienți

Pacienți supraponderali

Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥ 120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16 .

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei .

Insuficiență renală sau hepatică

Bimekizumab nu a fost studiat la aceste populații de pacienți. Ajustările dozei nu sunt considerate necesare pe baza farmacocineticii .



Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea bimekizumab la copii și adolescenți 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 Bimzelx pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 9 februarie 2022 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat** (SMR) prezentat de medicamentul Bimzelx a fost considerat **important** în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Comitetul consideră că beneficiul clinic al BIMZELX 160 mg (bimekizumab) soluție injectabilă în seringă preumplută și stilou injector preumplut este substanțial în tratamentul psoriazisului în plăci la adulți, numai în formele cronice severe, definite prin:

- eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două tratamente, inclusiv tratamente sistemice non-biologice și fototerapie
- și o formă extinsă și/sau un impact psihosocial semnificativ.
- insuficient în celelalte forme pentru a justifica finanțarea din bani publici.

Comitetul emite un aviz favorabil pentru includerea BIMZELX atât în lista de repartizare a spitalelor, cât și în lista de repartizare pentru retail a medicamentelor rambursate aprobate pentru utilizare în tratamentul psoriazisului în plăci la adulți, în formele cronice severe definite numai prin:

- eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două tratamente, inclusiv tratamente sistemice non-biologice și fototerapie
- și o formă extinsă și/sau un impact psihosocial semnificativ, la dozele aprobate din autorizația de punere pe piață.

Comitetul de specialitate a stabilit faptul că a fost demonstrată :

- superioritatea bimekizumab (inhibitor IL17A și IL17F) în comparație cu secukinumab (inhibitor IL17A), cu o dimensiune a efectului relevantă clinic pentru un criteriu final de evaluare care implică o atenție deosebită, răspunsul PASI 100 în săptămâna 16 (criteriu final de evaluare: 62,0% cu bimekizumab la interval de 4

săptămâni versus 48,9 %, $p < 0,001$) și în săptămâna 48 (criteriu final de evaluare secundar: 73,5% și 66,0% cu bimekizumab la interval de 4 săptămâni și la interval de 8 săptămâni versus 48,3%, $p < 0,001$)

- superioritatea bimekizumab în comparație cu:
 - o ustekinumab (inhibitor IL12 și 23) în ceea ce privește răspunsurile PASI 90 și IGA 0 sau 1 în săptămânile 16 și 52 și
 - o adalimumab (inhibitor TNF), în special în ceea ce privește răspunsurile PASI 90, PASI 100 și IGA 0 sau 1 în săptămânile 16 și 24;
- un profil de siguranță marcat în principal de infecții (rinofaringită și infecții fungice, cum ar fi candidoza orală), dureri de cap și reacții la locul injectării.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul de evaluare a medicamentului bimekizumabum cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE în data de 1.09.2021 raport de evaluare cu numărul TA723.

Evaluarea NICE a primit **avizul pozitiv , fără restricții comparativ cu RCP**, Bimekizumabum este recomandat ca opțiune pentru tratamentul psoriazisului în plăci la adulți, numai dacă:

- boala este severă, așa cum este definită de un un scor al Indicelui Severității Psoriazisului (PASI) de 10 sau mai mult și un scor al Indicelui calității vieții din punct de vedere dermatologic (Dermatology Life Quality Index, DLQI) mai mare de 10 și
- boala nu a răspuns la alte tratamente sistemice, inclusiv ciclosporină, metotrexat și fototerapie, sau aceste opțiuni sunt contraindicate sau nu sunt tolerate și
- compania furnizează medicamentul conform acordului comercial.

Conform raportului de evaluare, Comisia a precizat faptul că Bimekizumab este o alternativă la alte tratamente biologice deja recomandate de NICE pentru tratarea psoriazisului în plăci sever la adulți.

Dovezile din studiile clinice arată că bimekizumab este mai eficient decât adalimumab, secukinumab și ustekinumab. Comparațiile indirecte sugerează că bimekizumab este la fel sau mai eficient ca alte tratamente biologice. Pentru compararea costurilor, este oportun să se compare bimekizumab cu brodalumab, risankizumab și ixekizumab, deoarece acestea funcționează într-un mod similar și ar fi probabil utilizate ca alternativă la aceste tratamente. Costurile totale asociate cu bimekizumab sunt similare sau mai mici decât cele asociate cu brodalumab, risankizumab și ixekizumab. Prin urmare, bimekizumab este recomandat ca o opțiune pentru psoriazisul în plăci sever care nu a răspuns la tratamentele sistemice non-biologice sau dacă acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.



2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Bimzelx 160mg (BIMEKIZUMABUM) a fost evaluat de G-BA Gemeinsamen Bundesausschusses (IQWiG/G-BA) Germania fiind aprobat spre compensare fără restricții față de RCP. G-BA a însărcinat IQWiG să efectueze evaluarea dosarului. Evaluarea beneficiilor a fost publicată pe site-ul web al G-BA (www.g-ba.de) la data de 15 decembrie 2021.

G-BA a emis în baza evaluării IQWiG decizia pozitivă pentru medicamentul Bimzelx 160mg la data de 03.03.2022. Conform raportului de evaluare HTA , beneficiul suplimentar al bimekizumab în raportul cu indicația completă aprobată, este evaluat după cum urmează:

- Pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care nu sunt candidați pentru o terapie convențională în contextul unei terapii sistemice administrate pentru prima dată, există o indicație a unui beneficiu suplimentar minor oferit de bimekizumab în comparație cu terapia comparatoare adecvată cu secukinumab sau adalimumab.
- Pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au răspuns inadecvat la terapia sistemică sau nu au tolerat-o, există o indicație a unui beneficiu suplimentar minor al bimekizumab în comparație cu terapia comparatoare adecvată cu secukinumab sau adalimumab.

Comisia a considerat oportună evaluarea indicației în 2 linii de tratament, prin urmare a evaluat bimekizumab pentru două grupuri de pacienți:

- a) Adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever pentru care terapia convențională nu este o opțiune în contextul terapiei sistemice administrate pentru prima dată
- b) Adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au răspuns inadecvat la sau nu au tolerat terapia sistemică.

Despre grupul de pacienți a) G-BA a stabilit produsele biologice adalimumab, guselkumab, ixekizumab și secukinumab ca terapii comparatoare adecvate. Pentru acest grup de pacienți, au fost prezentate atât studiile BE SURE, cât și BE RADIANT. Studiile au comparat bimekizumab cu adalimumab (BE SURE) și secukinumab (BE RADIANT).

Ambele studii arată avantaje semnificative ale bimekizumab din punct de vedere statistic în categoriile de criteriu final de evaluare de remisiune bazate pe PASI 100, precum și îmbunătățirea scorului PASI cu 90%. În plus, studiul BE RADIANT a arătat avantaje semnificative statistic ale bimekizumab față de secukinumab în simptomatologia raportată de pacient pe sub-scalele de prurit, durere și descumare. În comparație cu adalimumab, există încă avantaje în calitatea vieții legate de sănătate, măsurată prin scorul DLQI. Dezavantajele bimekizumab sunt

arătate în ambele studii în categoria reacțiilor adverse. În evaluarea generală, este determinată o indicație a unui **beneficiu suplimentar minor al bimekizumab în comparație cu terapia comparatoare adecvată.**

Despre grupul de pacienți b) G-BA a stabilit substanțele biologice adalimumab, brodalumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab și ustekinumab ca terapii comparatoare adecvate.

Pentru acest grup de pacienți, au fost prezentate atât studiile BE SURE, cât și BE RADIANT. Studiile au comparat bimekizumab cu adalimumab (BE SURE) și secukinumab (BE RADIANT).

Ambele studii arată avantaje semnificative ale bimekizumab din punct de vedere statistic în categoriile de criteriu final de evaluare de remisiune bazate pe PASI 100, precum și îmbunătățirea scorului PASI cu 90%. În plus, studiul BE RADIANT a arătat avantaje semnificative statistic ale bimekizumab față de secukinumab în simptomatologia raportată de pacient pe sub-scalele de prurit și descumare. În comparație cu adalimumab, există încă avantaje în calitatea vieții legate de sănătate, măsurată de scorul DLQI. Dezavantajele pentru bimekizumab sunt arătate de ambele studii în categoria reacțiilor adverse. În evaluarea generală, este determinată o indicație a unui **beneficiu suplimentar minor al bimekizumab în comparație cu terapia comparatoare adecvată.**

3. GENERALITĂȚI PRIVIND PSORIAZISUL ÎN PLĂCI (psoriazis vulgar)

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studiu de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema, Scaling, Induration, Fissuring Scale).

Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp,
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp,
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar:

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSİ, PSSI, ESİF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic: hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare. Diagnosticarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

Tratamentul pacienților cu psoriasis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung:

- Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar.
- Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate
- Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.
- Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR ACTUALE

În România, ghidurile de tratament și protocoalele terapeutice emise de către Comisiile de Specialitate validează și respectă strategiile de tratament ale ghidurilor internaționale. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ este aprobat în anexa nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificări și completări ulterioare și prevede terapiile biologice și terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile, în regim de compensare necondiționată.

- **Adalimumab** - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade. După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic. În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroza tumorală alfa, produs în E. coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de maxim 13 săptămâni.



Daca se obtine tinta terapeutica la doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala (de intretinere). Daca nu se obtine aceasta țintă terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic. Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului dupa 16 săptămâni.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru

administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni. Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

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. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.



- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca țintă IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca țintă IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.



Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

- **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Bimekizumabum este compensat în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Luxemburg, Olanda, Suedia și Marea Britanie.

6. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Lista medicamentelor compensate și gratuite aprobate prin HG 720 cu modificări și completări ulterioare și Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): psoriazis cronic sever (în plăci) - agenți biologici și terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară, aprobat în anexa nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificări și completări ulterioare și prevede terapiile biologice și terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile, conține următoarele DCI-uri în regim de compensare necondiționată și condiționată, după cum urmează:

- Etanerceptum** L04AB01



- Infliximabum** L04AB02
- Adalimumabum** L04AB04
- Ixekizumabum** L04AC13
- Ustekinumabum** L04AC05
- Secukinumabum** L04AC10
- Guselkumabum** L04AC16
- Certolizumab Pegol** L04AB05
- Risankizumabum** L04AC18
- Apremilastum** Ω L04AA32
- Tildrakizumabum** L04AC17

Dintre medicamentele compensate, solicitantul a propus drept **comparator pentru Bimekizumabum medicamentul cu DCI: Secukinumabum (DC Cosentyx)**.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu modificări și completări ulterioare, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 6 în programul G31f: Psoriazis cronic sever (plăci), care aparține 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%,,. Medicamentul este adnotat cu „ **₁ „, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: „un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.

În conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, Anexa 2, Tabel 1- Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei, NOTĂ: „1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau**



pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici”.

Calculul costului terapiei cu DCI Bimekizumabum (DC Bimzelx)

Bimzelx 160 mg este conditionat sub forma de **cutie cu 2 stilouri injectoare preumplute, soluție injectabilă** având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 8.622,99 lei, cu un cost de 4.311,495 lei/UT.

Conform RCP, doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior.

Costul terapie în primul an cu medicamentul Bimzelx 160 mg este de 77.606,91 RON (8.622,99 x 9 doze- 5 de încărcare +4 de întreținere).

Costul terapie în al doilea an cu medicamentul Bimzelx 160 mg este de 51.737,94 RON (8.622,99 x 6 doze).

Costul terapie în al treilea an cu medicamentul Bimzelx 160 mg este de 60.360,93 RON (8.622,99 x 7 doze).

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Bimzelx 160mg (DCI Bimekizumabum) este de **189.705,78 RON**, calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Calculul costului terapiei cu DCI Secukinumabum (Cosentyx)

Cosentyx 150 mg este conditionat sub forma de cutie cu 2 stilouri preumplute (stilou Senso Ready) x 1 ml soluție injectabilă (18 luni) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4.732,13 lei, cu un cost de 2.366,065 lei/UT.

Conform RCP Cosentyx, doza recomandată este de secukinumab 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Costul terapie în primul an cu medicamentul Cosentyx 150 mg este de 75.714,08 RON (4.732,13 x 16 doze- 5 de încărcare în prima lună + 11 de întreținere).

Costul terapie în al doilea an cu medicamentul Cosentyx 150 mg este de 56.785,56 RON (4.732,13 x 12 doze).



Costul terapiei în al treilea an cu medicamentul Cosentyx 150 mg este de 56.785,56 RON (4.732,13 x 12 doze).

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Cosentyx 150 mg (DCI Secukinumabum) este de 189.285,20 RON, calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Comparând costul terapiei cu Bimzelx versus costul terapiei cu Cosentyx pe o perioadă de 3 ani, reiese că generează economii între de 5% economii și până la 3% costuri (respectiv 0,22 % pentru Bimzelx 160 mg), deci un **impact bugetar neutru**.

7.PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE –fără restricții față de RCP	15
2.2. IQWIG/G-BA – Recomandă utilizarea DCI Bimekizumabum cu beneficiu terapeutic adițional pentru Bimzelx 160 mg	15
3.1 Statutul de compensare a DCI Bimekizumabum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Bimekizumabum - 9 (cu Marea Britanie)	20
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:	0
(i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	
(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;	
(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	
Conform notei 5) de subsol de la tabelul 4 din Ordinul 861/2014 cu modificările și completările ulterioare cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.	
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar neutru față de terapia cu Cosentyx	15
TOTAL PUNCTAJ	80



8.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Bimekizumabum** 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.*

9.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Bimekizumabum** indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Raport finalizat in data de: 19.01.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

