



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GUSELKUMABUM

INDICAȚIA: tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică

Data depunerii dosarului	20.02.2019
Numărul dosarului	21209

PUNCTAJ: 85/100





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GUSELKUMABUM

1.2. DC: TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC16

1.4. Data eliberării APP: 10.11.2017

1.5. Deținătorul de APP: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV – BELGIA reprezentat prin Johnson&Johnson Romania

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	100 mg
Calea de administrare	injectabilă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută

1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat:

a. Pentru forma de ambalare - Cutie cu o seringă preumplută

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 10.137,56 Ron

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 10.137,56 Ron

b. Pentru forma de ambalare - Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 9769,98 Ron

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 9769,98 Ron

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului **TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut**

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.	Doza recomandată de Tremfya este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la interval de 8 săptămâni.	Tratament cronic. Se are în vedere întreruperea tratamentului cu Tremfya la pacienții care nu au prezentat nici un răspuns după 16 săptămâni de tratament.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Datele privind subiecții cu vârstă de 65 de ani și peste sunt limitate. Insuficiență hepatică sau renală Tremfya nu a fost studiat la aceste populații de pacienți. Nu se pot face recomandări asupra dozei.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenții cu vârstă sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacienții își pot autoinjecta Tremfya, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure urmărirea medicală corespunzătoare. Pacienții trebuie instruiți să își injecteze întreaga cantitate de Tremfya conform „Instrucțiunilor de utilizare” furnizate în ambalaj.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1 HAS

Produsul Tremfya a fost evaluat de către Comisia pentru Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 03 Octombrie 2018.

Comitetul a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic** estimat al medicamentului Tremfya **este important** pentru tratamentul psoriazisului în plăci al adulților, la pacienții cu psoriazis în plăci cronic sever, definit prin:

- un eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două tratamente prin tratamente sistemice non-biologice și fototerapie;

- o formă extinsă și / sau un impact psihosocial semnificativ.

Pentru alte forme de psoriazis în plăci, tratamentul cu Tremfya este insuficient.

- Comisia consideră că medicamentul Tremfya, nu aduce un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) în comparație cu alți inhibitori ai interleukinei la adulți cu psoriazis în plăci cronic sever,

Studiile efectuate au demonstrat:

- un efect semnificativ față de placebo în ceea ce privește dispariția completă sau aproape completă a leziunilor (IGA = 0 sau 1)

- îmbunătățirea simptomelor (răspuns PASI 90) după 16 săptămâni

- demonstrarea unei superiorități comparativ cu Adalimumab (HUMIRA) după 16 săptămâni pe aceleași obiective,

- menținerea superiorității Guselkumab comparativ cu placebo și Adalimumab până în săptămâna 48,

- absența unei demonstrații metodologice admisibile a unei superiorități a Guselkumab în comparație cu Ustekinumab (STELARA),



- absența comparației directe cu Secukinumab (COSENTYX), Ixekizumab (TALTZ) și Brodalumab (KYNTHEUM) ,

2.2 NICE

Raportul NICE evidențiază că DCI Combinații (Glecaprevirum + Pibrentasvirum) este recomandat, ca o opțiune pentru tratarea infraționiilor de psoriazis în plăci, numai dacă:

1. boala este severă, așa cum este definită de un total al zonei de psoriazis și al indicelui de severitate (PASI) de 10 sau mai mult și un indice de calitate al vieții dermatologice (DLQI) de mai mult de 10 și
2. boala are nu a răspuns la alte terapii sistemice, inclusiv ciclosporină, metotrexat și PUVA (radiații ultraviolete cu psoralen și undă lungă), sau aceste opțiuni sunt contraindicate sau nu sunt tolerate
3. compania furnizează medicamentul conform aranjamentului 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).

Tratamentul cu Guselkumab se oprește după 16 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 cu o reducere de 50% a scorului PASI (PASI 50) și o reducere de 5 puncte a DLQI de la începerea tratamentului. Când se utilizează PASI , profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să țină cont de aspectul culorii pielii și de modul în care acest lucru ar putea afecta scorul PASI și să facă ajustările clinice pe care le consideră adecvate. Când folosesc DLQI, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să țină seama de orice dizabilități fizice, psihice, senzoriale sau de învățare, sau de deficiențe de comunicare, care ar putea afecta răspunsurile la DLQI și să facă orice ajustările pe care le consideră adecvate.

Această recomandare nu este destinată să afecteze tratamentul cu Guselkumab care a început în NHS înainte de publicarea acestui ghid.

Tratamentul în afara acestei recomandări poate continua fără modificarea aranjamentelor de finanțare în vigoare pentru aceștia înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este oportun să se oprească

Compania a propus că Guselkumab ar trebui să fie considerat ca o alternativă la alte terapii biologice pentru psoriazis la adulți, atunci când tratamentul non-biologic al sistemelor sau fototerapia este inadecvat eficient, nu este tolerat sau contraindicat. Comitetul a înțeles că problema de decizie a companiei propusă a fost mai restrânsă decât autorizația de introducere pe piață a Guselkumab, cu toate acestea, a fost de acord că populația propusă este în concordanță cu recomandările anterioare ale NICE pentru biologice pentru psoriazis și cu utilizarea lor în practica



clinică. Comitetul a menționat că compania a prezentat comparații cu biologicele recomandate de NICE și a considerat că acesta este în concordanță cu criteriile pentru o evaluare a comparației de costuri (se discută despre oportunitatea comparatorilor specifici). Comitetul a amintit că recomandările de evaluare anterioară a tehnologiei au specificat că tratamentele ar trebui să se oprească dacă există un răspuns inadecvat după inducție

Guselkumab a fost studiat în 3 studii controlate cu frecvență, inclusiv un număr total de 2.096 de adulți cu psoriazis în plăcă. S-a comparat direct cu procesele adalimumab în 2, VOYAGE-1 și VOYAGE-2. În aceste studii, Guselkumab a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative statistic în comparație cu Adalimumab în rezultatele primare și secundare, inclusiv ratele de răspuns PASI. Comitetul a menționat, în special, că pacienții randomizați la Guselkumab au fost semnificativ mai susceptibili să aibă un răspuns PASI 75 după inducerea (adică la săptămâna 16) comparativ cu Adalimumab (VOYAGE-1: PASI 75 răspunsuri 91,2%, respectiv 73,1%, $p < 0,001$). Comitetul a acceptat că rezultatele studiilor VOYAGE au arătat că Guselkumab a fost mai eficient decât Adalimumab.

Guselkumab a fost semnificativ mai eficient din punct de vedere statistic, în termeni de răspuns PASI 75, decât inhibitorii TNF-alfa (adică, Adalimumab, Etanercept și Infliximab) și Ustekinumab. Acesta a considerat că Guselkumab ar oferi beneficii clinice substanțiale față de Adalimumab, Etanercept, Infliximab și Ustekinumab în practică. De asemenea, a considerat că, deși Guselkumab a părut a fi semnificativ statistic mai bun decât Secukinumab pentru tratarea psoriazisului plăcii moderat până la sever în termeni de răspuns PASI 75 în metaanaliza rețelei, diferența nu poate fi semnificativă din punct de vedere clinic. De asemenea, comitetul a menționat că Guselkumab a fost similar la Ixekizumab în acest rezultat și că nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic. Prin urmare, a considerat că Guselkumab ar fi probabil să ofere beneficii similare cu Secukinumab și Ixekizumab în practica clinică. Comitetul a recunoscut că PASI 75 este un rezultat cheie pentru informarea continuării tratamentului după inducție. Cu toate acestea, a înțeles, de asemenea, că pacienții sunt interesați să aibă o autorizare completă a psoriazisimptomelor lor, astfel încât a considerat că PASI 100 este, de asemenea, un rezultat relevant. Comitetul a apreciat că analizele companiei au acoperit, de asemenea, o serie de rezultate și că rezultatele PASI 100 au fost în mare măsură compatibile cu cele pentru PASI 75. Comitetul a remarcat rezultatele de siguranță și tolerabilitate în rețeaua meta-analiză a companiei și a considerat că Guselkumab a avut un profil similar de siguranță cu alți biologici, indiferent de clasa de tratament. S-a ajuns la concluzia că Guselkumab oferă beneficii clinice substanțial mai mari în comparație cu Adalimumab, Etanercept, Infliximab și Ustekinumab și este probabil să ofere beneficii semnificative pentru Secukinumab și Ixekizumab.



2.3. SMC

Consortiul scoțian pentru medicamente (SMC) a încheiat evaluarea medicamentului Tremfya pe data de 04.05.2018, Guselkumab (Tremfya®) **fiind acceptat pentru utilizare restrânsă** pentru pacienții care nu au reușit să răspundă la terapiile sistemice convenționale (inclusiv Ciclosporină, Metotrexat și fototerapie), sunt intoleranți sau au o contraindicație la aceste tratamente.

În două studii din faza III, Guselkumab a fost superior unui inhibitor TNF în îmbunătățirea simptomelor psoriazisului plasmatic moderat până la sever la adulții care sunt candidați la terapie sistemică. Consiliul SMC ține seama de avantajele unui sistem de acces pentru pacienți (PAS) care îmbunătățește rentabilitatea Guselkumab. Acest sfat depinde de un preț de listă echivalent sau mai mic.

2.4. IQWiG

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a comandat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) evaluarea beneficiului medicamentului Guselkumab. Dosarul a fost înaintat IQWiG la 23.11.2017.

Pentru o prezentare mai ușoară și o mai bună lizibilitate, evaluarea beneficiilor prezente utilizează următorii termeni pentru întrebările de cercetare:

- întrebarea de cercetare A: pacienți adulți candidați la tratament sistemic
- întrebarea de cercetare B: pacienți adulți cu răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice sau care nu sunt potrivite pentru aceste tratamente

Compania a urmat specificația G-BA a terapiei de comparație adecvate (ACT) pentru ambele întrebări de cercetare. Din opțiunile menționate de G-BA, compania a ales esteri cu acid fumaric pentru întrebarea A și Adalimumab pentru cercetarea întrebării B.

Evaluarea a fost realizată prin intermediul rezultatelor relevante pentru pacient pe baza datelor furnizate de companie în dosar. Au fost folosite studii controlate aleatorizate (ECR) cu o durată minimă de 24 de săptămâni pentru derivarea beneficiului adăugat.

Rezultate pentru întrebarea de cercetare A: pacienți adulți care sunt candidați pentru tratament sistemic

În urma companiei, RCT POLARIS a fost inclus pentru evaluarea beneficiului suplimentar al Guselkumab pentru tratamentul adulților cu psoriazis în placă moderat până la sever, care sunt candidați la tratament sistemic.

Pe baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar al medicamentului Guselkumab în comparație cu ACT pentru fiecare întrebare de cercetare sunt evaluate după cum urmează:



1. Întrebarea de cercetare A: pacienți adulți candidați la tratament sistemic

În general, au existat doar efecte pozitive ale certitudinii diferite a rezultatelor (indicație sau indiciu) pentru guselkumab în comparație cu esterii acidului fumaric din categoriile de rezultate ale morbidității, calității vieții legate de sănătate și a efectelor secundare. Mărimea efectelor a variat de la „considerabil” la „major” sau a fost „necuantificabilă”.

Trebuie avut în vedere, în general, că dosarul companiei nu a prezentat rezultate pentru evaluarea simptomelor raportate de pacient (PSSD) și niciun simptom de psoriazis pe scalp (ss-IGA 0), deși acestea au fost planificate să fie înregistrat și analizat în studiu.

În rezumat, există o indicație a beneficiului considerabil suplimentar al Guselkumab în comparație cu esterii acidului fumaric pentru pacienții adulți cu psoriazis în placă moderată până la severă, care sunt candidați la tratament sistemic.

2. Întrebarea de cercetare B: pacienți adulți cu răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice sau care nu sunt potrivite pentru aceste tratamente

Analiza finală a datelor pentru adulții cu răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice sau care nu sunt candidați la aceste tratamente a arătat doar efecte pozitive ale Guselkumab în comparație cu Adalimumab în categoriile de rezultate ale morbidității și calității vieții legate de sănătate, fiecare cu probabilitate „indicație”. În fiecare caz, amploarea a fost considerabilă sau necuantificabilă.

Nu au fost disponibile analize pentru subpopulația relevantă pentru evaluarea rezultatelor morbidității niciunui simptom psoriazis la nivelul scalpului și niciun simptom psoriazis pe mâini și picioare. De asemenea, nu au existat date complete pentru alegerea altor AE specifice. Cu toate acestea, se poate exclude faptul că EE specifice potențiale au fost grave sau au dus la întreruperea tratamentului.

Cu toate acestea, din cauza efectelor pozitive notabile ale Guselkumab - în special a mărimii efectului în ceea ce privește remiterea (PASI 100) - nu se presupune în situația actuală a datelor că prezența informațiilor lipsă cu privire la rezultatele „nu există simptome de psoriazis pe scalp” sau

Pe baza datelor științifice analizate, IQWiG trage concluzii cu privire la beneficiul (adăugat) sau la prejudiciul unei intervenții pentru fiecare rezultat relevant pentru fiecare pacient. În funcție de numărul de studii analizate, de certitudinea rezultatelor acestora, de direcția și importanța statistică a efectelor tratamentului, concluziile privind probabilitatea (adăugării) de beneficiu sau vătămare sunt clasificate în 4 categorii: (1) „dovadă”, (2) „Indicație”, (3) „indiciu” sau (4) nu se aplică niciuna din primele 3 categorii (adică, nu există date disponibile sau concluziile 1 la 3 nu pot fi extrase din datele disponibile). Măsura beneficiului sau a prejudiciului adăugat este clasificată în 3 categorii: (1) major, (2) considerabil, (3) minor (în plus, se pot aplica 3 categorii suplimentare: extinderea necuantificabilă a prestației adăugate, prestația adăugată nu este dovedită, sau mai puțin beneficiu).



În rezumat, există o indicație a unui beneficiu suplimentar considerabil al Guselkumab în comparație cu Adalimumab pentru pacienții adulți cu psoriazis în placă moderat până la sever, cu răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice, inclusiv Ciclosporină, Metotrexat sau PUVA, sau cu contraindicație sau intoleranță la astfel de tratamente.

Guselkumab - Probabilitatea și extinderea beneficiilor adiționale

Întrebare	Subindicații terapeutice a	Terapie comparativă	Probabilitatea și extinderea beneficiilor adiționale
A	Pacienți adulți cu psoriazis în placă moderată până la severă, candidați pentru tratamentul sistemic b	Esteri cu acid fosaric sau Ciclosporină sau Metotrexat sau fototerapie (balneo-fototerapie, PUVA orală, NB-UVB) sau Secukinumab c	Indicația unui beneficiu adăugat considerabil
B	Pacienți adulți cu psoriazis în placă moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau PUVA orală, sau cu contraindicație sau intoleranță la astfel de tratamente	Adalimumab sau Infliximab sau Ustekinumab sau Secukinumab c	Indicația unui beneficiu adăugat considerabil

a: Prezentarea ACT-ului respectiv specificat de G-BA. În cazurile în care compania, din cauza specificației ACT-ului G-BA, ar putea alege o terapie comparativă din mai multe opțiuni, alegerea respectivă a companiei este tipărită cu caractere albine.

b: Populația include toți pacienții în indicația terapeutică aprobată, cu excepția pacienților menționați la întrebarea B de cercetare.

c: Dozarea ACT a fost în concordanță cu recomandările CSP relevante. A fost efectuată o comparație corectă a dozei, sub epuizarea dozei conforme cu aprobarea (dacă este tolerată). Este o condiție prealabilă ca singurul tratament topic să nu fie adecvat pentru pacienții tratați.

ACT: terapie comparativă adecvată; G-BA: Comitetul federal federal; NB-UVB: lumină B ultravioletă cu bandă îngustă (311 nm); PUVA: lumină psoralen și ultraviolet-A; SPC: Rezumatul caracteristicilor produsului

Abordarea pentru a obține o concluzie generală asupra beneficiului adăugat este o propunere a IQWiG. Comitetul Federal Comun din Germania (G-BA) va decide cu privire la prestația adăugată.



2.5. G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului Tremfya, datat 17 Mai 2019 care nu menționează **nicio restricție față de RCP** în ceea ce privește rambursarea medicamentului.

3. STUDII CLINICE

Eficacitatea și siguranța Guselkumab au fost evaluate în trei studii de fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate activ, la pacienți adulți cu psoriazis în plăci, formele moderate până la severe, care erau candidați pentru fototerapie sau terapie sistemică.

VOYAGE 1 și VOYAGE 2

Două studii (VOYAGE1 și VOYAGE2) au evaluat eficacitatea și siguranța Guselkumab, față de placebo și Adalimumab, la 1829 pacienți adulți.

Pacienților randomizați la tratamentul cu Guselkumab (N = 825) li s-au administrat doze de 100 mg în săptămânile 0 și 4 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni, până în săptămâna 48 (VOYAGE1) și până în săptămâna 20 (VOYAGE2).

Pacienților randomizați la tratamentul cu Adalimumab (N = 582) li s-au administrat doza de 80 mg în săptămâna 0 și doza de 40 mg în săptămâna 1, urmate de utilizarea dozei de 40 mg la interval de 2 săptămâni, până în săptămâna 48 (VOYAGE1) și până în săptămâna 23 (VOYAGE2).

În ambele studii, pacienților randomizați în grupul cu utilizare de placebo (N= 422) li s-a administrat doza de Guselkumab 100 mg în săptămânile 16, 20 și ulterior, la interval de 8 săptămâni.

În studiul VOYAGE2, pacienții randomizați să utilizeze Guselkumab în săptămâna 0 și care aveau un indice de severitate și extindere a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) de 90 în săptămâna 28 au fost randomizați din nou, fie pentru a continua tratamentul cu guselkumab la interval de 8 săptămâni (tratament de întreținere), fie pentru a li se administra placebo (tratament de retragere). Pacienții fără răspuns la tratament și cu indicele PASI 90 din grupa tratată cu adalimumab au început tratamentul cu guselkumab în săptămânile 28 și 32 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni.

Toți pacienții au fost urmăriți timp de 48 de săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost constante în rândul populațiilor evaluate în studiile VOYAGE 1 și 2, cu un scor BSA (Suprafață corporală) median de 22% și 24%, cu o mediană a scorului PASI la momentul inițial de 19 pentru



ambele studii, o mediană a scorului DLQI la momentul inițial de 14 și 14,5, un scor IGA de severitate la momentul inițial pentru 25% și 23% dintre pacienți și antecedente de artrită psoriazică pentru 19% și, respectiv, 18% dintre pacienți.

Dintre toți pacienții incluși în studiile VOYAGE1 și 2, 32% și, respectiv, 29% nu au fost tratați nici cu terapii sistemice convenționale, nici cu terapii biologice, 54% și, respectiv 57% erau tratați anterior prin fototerapie, iar 62% și, respectiv, 64% utilizaseră anterior terapie sistemică convențională. În ambele studii, 21% utilizaseră anterior tratament biologic, inclusiv 11% la care se administrasecel puțin un medicament antifactor de necroză tumorală alfa (TNF α) iar la aproximativ 10% se administraseun medicamentanti-IL-12/IL-23. Eficacitatea Guselkumab a fost evaluată în raport cu boala cutanată generalizată, cu boala localizată (la nivelul scalpului, palmo-plantar și la nivelul unghiilor) și cu calitatea vieții și rezultatele raportate de pacienți.

Criteriile finale de evaluare co-primare în studiile VOYAGE 1 și 2 au fost procentul de pacienți care au obținut un scor IGA „curat”sau minim (IGA0/1) și răspunsul PASI 90 în săptămâna 16, comparativ cu placebo.

Rezumatul răspunsurilor clinice în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	Număr de pacienți (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 Guselkumab (N = 329)	Adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 Guselkumab (N = 496)	Adalimumab (N = 248)
Săptămâna 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^c	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Săptămâna 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Săptămâna 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo.

^b p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și adalimumab pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

^c p < 0,001 pentru comparațiile între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare co-primare.

^d nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^e p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și adalimumab.



Răspuns în timp

Guselkumab a demonstrat instalarea rapidă a eficienței, cu o îmbunătățire procentuală semnificativ mai mare a scorului PASI, comparativ cu placebo, încă din săptămâna 2 ($p < 0,001$). Procentul de pacienți care au obținut un răspuns PASI 90 a fost numeric mai mare pentru Guselkumab, decât pentru Adalimumab, începând cu săptămâna 8, diferența ajungând la valoarea maximă în jurul Săptămânii 20 (VOYAGE1 și 2) și s-a menținut până în săptămâna 48 (VOYAGE1).

Eficacitatea și siguranța Guselkumab au fost demonstrate indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală, localizarea plăcilor, severitatea PASI la momentul inițial, coexistența artritei psoriazice și tratamentul anterior cu o terapie biologică. Guselkumab a fost eficace la pacienții netratați anterior cu terapii sistemice convenționale, la pacienții netratați anterior cu terapii biologice și la pacienții tratați cu terapii biologice. În studiul VOYAGE2, 88,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat tratament de întreținere cu guselkumab, în săptămâna 48 au avut un răspuns PASI 90, comparativ cu 36,8% dintre pacienții care au fost retrași din tratament în săptămâna 28 ($p < 0,001$). Pierderea răspunsului PASI 90 a fost observată la doar 4 săptămâni de la retragerea tratamentului cu guselkumab, cu o durată medie până la pierderea răspunsului PASI 90 de aproximativ 15 săptămâni.

În studiul VOYAGE 2, dintre cei 112 subiecți tratați cu Adalimumab care nu au obținut un răspuns PASI 90 în Săptămâna 28, 66% au obținut PASI 90 după 20 de săptămâni de tratament cu Guselkumab. Nu au existat noi concluzii privind siguranța la pacienții care au trecut de la tratamentul cu Adalimumab la cel cu Guselkumab. Boala localizată în studiile VOYAGE1 și 2, au fost observate ameliorări semnificative ale psoriazisului localizat la nivelul scalpului, la nivel palmo-plantar, dar și la nivelul unghiilor (așa cum au fost măsurate pe baza Evaluării globale a medicului investigator specifică pentru scalp (Scalp-specific Investigator Global Assessment, ss-IGA), a Evaluării globale a medicului pentru mâini și/sau picioare (Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet, hf-PGA), a Evaluării globale a medicului pentru unghii (Fingernail Physician's Global Assessment, f-PGA) și, respectiv, a Indicelui de severitate a psoriazisului unghial (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSII) la pacienții tratați cu Guselkumab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în săptămâna 16 ($p < 0,001$, Tabelul 3). Guselkumab s-a dovedit superior Adalimumab în tratarea psoriazisului la nivelul scalpului și la nivel palmo-plantar în săptămâna 24 (VOYAGE1 și 2) și în săptămâna 48 (VOYAGE1) ($p \leq 0,001$, cu excepția psoriazisului localizat palmo-plantar în săptămâna 24 [VOYAGE2] și în săptămâna 48 [VOYAGE1], $p < 0,05$).



Rezumatul răspunsurilor în forma localizată în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1^b, n (%)						
Săptămâna 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1^b, n (%)						
Săptămâna 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^e	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^e	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Săptămâna 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^e	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^e	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Îmbunătățirea procentuală, media (DS)						
Săptămâna 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^e	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^e	46,9 (48,1) ^d

^a Include numai subiecții cu scor ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 la momentul inițial sau cu scor NAPSI > 0 la momentul inițial.

^b Include numai subiecții care au obținut o ameliorare \geq gradul 2 față de momentul inițial al scorurilor ss-IGA și/sau hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pentru comparația între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

^d nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^e $p < 0,001$ pentru comparația între guselkumab și placebo.

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate/Rezultatele raportate de pacienți

În cadrul studiilor VOYAGE 1 și 2 au fost observate îmbunătățiri semnificativ superioare ale calității vieții corelate cu starea de sănătate, așa cum au fost acestea măsurate pe baza Indicelui dermatologic al calității vieții (Dermatology Life Quality Index, DLQI) și ameliorări ale simptomelor (prurit, durere, arsură, furnicături și rigiditate cutanată) și ale semnelor psoriazisului (xerostomie, fisuri, descumare, cheratoliză sau exfoliere, eritemși sângerare) raportate de pacient, așa cum au fost măsurate pe baza Jurnalului semnelor și al simptomelor de psoriazis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD) la pacienții tratați cu Guselkumab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo, în săptămâna 16. Semnele de ameliorare a rezultatelor raportate de pacient au fost menținute până în săptămâna 24 (VOYAGE1 și 2) și până în săptămâna 48 (VOYAGE1).



Rezumatul rezultatelor raportate de pacienți în studiile VOYAGE 1 și VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	Adalimumab	Placebo	Guselkumab	Adalimumab
DLQI, pacienți cu scor la momentul inițial	170	322	328	248	495	247
Modificarea față de valoarea inițială, mediana (deviația standard)						
Săptămâna 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
Scor simptome PSSD, pacienți cu scor la momentul inițial > 0	129	248	273	198	410	200
Scor simptome = 0, n (%)						
Săptămâna 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
Scor semne PSSD, pacienți cu scor la momentul inițial > 0	129	248	274	198	411	201
Scor semne = 0, n (%)						
Săptămâna 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo.

^b nu au fost efectuate comparații între guselkumab și adalimumab.

^c p < 0,001 pentru comparația între guselkumab și placebo pentru criteriile finale de evaluare secundare majore.

În studiul VOYAGE 2, pacienții tratați cu Guselkumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare față de momentul inițial, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo, în ceea ce privește calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, anxietatea și depresia, precum și evaluările privind limitarea muncii, în săptămâna 16, așa cum au fost acestea măsurate cu ajutorul formularului abreviat cu 36 itemi (SF-36) al chestionarului de examinare a stării de sănătate, Scala de evaluare a depresiei și anxietății utilizată în spital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) și, respectiv Chestionarul privind limitările profesionale (Work Limitations Questionnaire, WLQ). Îmbunătățirile SF-36, HADS și WLQ au fost menținute toate până în săptămâna 48 la subiecții randomizați pentru a urma terapia de întreținere în săptămâna 28.

NAVIGATE

Studiul NAVIGATE a analizat eficacitatea Guselkumab la pacienții care au avut un răspuns inadecvat (adică nu au obținut un răspuns „curat“ sau „minim“ definit ca IGA ≥ 2) la Ustekinumab în săptămâna 16. La toți pacienții (N= 871) s-a administrat Ustekinumab în regim deschis (45 mg \leq 100 kg și 90 mg $>$ 100 kg) în săptămânile 0 și 4. În săptămâna 16, 268 de pacienți cu scorul IGA ≥ 2 au fost randomizați fie pentru a continua tratamentul cu Ustekinumab (N= 133) la interval de 12 săptămâni, fie pentru a li se iniția tratamentul cu Guselkumab (N= 135) în săptămânile 16, 20 și, ulterior, la interval de 8 săptămâni. Caracteristicile la momentul inițial ale subiecților randomizați au fost similare cu cele observate în studiile VOYAGE1 și 2.



După randomizare, criteriul principal final de evaluare a fost numărul de vizite post-randomizare, efectuate între săptămânile 12 și 24, la care pacienții au obținut un scor IGA0/1 și au prezentat o ameliorare \geq gradul 2. Pacienții au fost examinați la intervale de patru săptămâni într-un număr total de patru vizite. În rândul pacienților care au răspuns inadecvat la tratamentul cu Ustekinumab la momentul randomizării, au fost observate creșteri semnificativ superioare ale eficacității la cei care au trecut la tratamentul cu Guselkumab, comparativ cu cei care au continuat tratamentul cu Ustekinumab. Între săptămânile 12 și 24 după randomizare, pacienții tratați cu Guselkumab au obținut un scor IGA0/1 cu ameliorare \geq gradul 2 de două ori mai des decât pacienții tratați cu Ustekinumab (în medie 1,5 față de, respectiv, 0,7 vizite, $p < 0,001$). În plus, la 12 săptămâni după randomizare, un procent mai mare de pacienți tratați cu Guselkumab, comparativ cu cei tratați cu Ustekinumab, a atins un scor IGA0/1 și o ameliorare \geq gradul 2 (31,1% față de, respectiv, 14,3%; $p = 0,001$) și un răspuns PASI 90 (48% față de, respectiv, 23%, $p < 0,001$). Diferențele între ratele de răspuns ale pacienților tratați cu Guselkumab și, respectiv, Ustekinumab, au fost observate la numai 4 săptămâni după randomizare (11,1% și, respectiv, 9,0%) și au atins valoarea maximă la 24 de săptămâni de la randomizare. Nu au existat noi concluzii privind siguranța la pacienții care au trecut de la tratamentul cu Ustekinumab la cel cu Guselkumab.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Guselkumab este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Cipru, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia și Suedia.

5. CALCUL COSTURILOR TERAPIEI

TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută se prezintă sub forma de ambalare - Cutie cu 1 seringă preumplută cu un preț de **10.137,56 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut se prezintă sub forma de ambalare - Cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut cu un preț de **9769,98 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA) .

Conform RCP-ului, Doza recomandată de Tremfya este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la interval de 8 săptămâni ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de:

a. 10.137,56 Ron x 7 = 70962,92 Ron (7 administrări corespunzând săptămânilor 0, 4, 12, 20, 28, 36 și 44 într-un an de zile) pentru forma de prezentare cutie cu 1 seringă preumplută.

b. 9769,98 Ron x 7 = 68389,86 Ron pentru forma de prezentare cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut.



Dintre medicamentele comparatoare pentru TREMFYA 100 mg soluție injectabilă, folosite pentru tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic sunt:

1. TALTZ 80 mg soluție injectabilă (DCI Ixenkizumabum) se prezintă sub forma de ambalare - Cutie x 1 stilou injector preumplut - cu un preț de **4187,99 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA)

Conform RCP-ului, doza recomandată de Taltz este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: 4187,99 Ron x 17 = **71195,83 Ron** (17 administrări corespunzând săptămânilor 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 într-un an de zile)

2. COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab) se prezintă sub forma de ambalare - Cutie cu 1 seringă preumplută x 1 ml sol. Inj - cu un preț de **2319,48 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA)

Conform RCP-ului, doza recomandată de **COSENTYX** este de 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. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: (2319,48 Ron x 2) x 16 = **74223,36 Ron** (32 administrări corespunzând săptămânilor 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 într-un an de zile).

A. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI Guselkumabum)** respectiv **TALTZ 80 mg soluție injectabilă (DCI Ixenkizumabum)**) se constată că prețul terapiei cu **TREMFYA** este mai mic cu 0,33% comparativ cu prețul terapiei cu **TALTZ**, determinând un impact bugetar neutru.

B. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI Guselkumabum)** respectiv **COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab)**) se constată că prețul terapiei cu **TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** este mai mic cu 4,39% comparativ cu prețul terapiei cu **COSENTYX**, determinând un impact bugetar neutru.

C. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (DCI Guselkumabum)** respectiv **TALTZ 80 mg soluție injectabilă (DCI Ixenkizumabum)**) se constată



că prețul terapiei cu **TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut** este mai mic cu 3,94% comparativ cu prețul terapiei cu **TALTZ**, determinând un **impact bugetar neutru**.

D. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (DCI Guselkumabum)** respectiv **COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab)** se constată că prețul terapiei cu **TREMFYA 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut** este mai mic cu **7,93%** comparativ cu prețul terapiei cu **COSENTYX**, determinând un **impact bugetar negativ**.

6. PUNCTAJ

6.1. Tremfya comparativ cu COSENTYX 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută:

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2. SMC – fără restricții comparativ cu RCP	
2.3. IQWIG/G-BA – a fost evaluat/s-a dovedit beneficiu adițional	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25
4. Costurile terapiei - impact bugetar neutru	15
TOTAL PUNCTAJ	85

6.2. Tremfya comparativ cu COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut:

Criteria de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – fără restricții comparativ cu RCP	15
2.2. SMC – fără restricții comparativ cu RCP	
2.3. IQWIG/G-BA – a fost evaluat/s-a dovedit beneficiu adițional	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25



4. Costurile terapiei - impact bugetar negativ	30
TOTAL PUNCTAJ	100

7. CONCLUZII

Conform OMS. 861/2014 actualizat, cu modificările și completările ulterioare, **DCI GUSELKUMABUM** 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru indicația „tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică”*.

8. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât **DCI GUSELKUMABUM** să fie inclusă în schemele terapeutice pentru tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.

Raport finalizat în data de: 13.03.2020

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