



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PEGINTERFERON BETA 1A

**INDICAȚIE: indicat la pacienții adulți pentru tratamentul sclerozei multiple recurent
remisive**

Data depunerii dosarului

12.04.2018

Numărul dosarului

24104

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Peginterferon beta 1a

1.2.1. DC: Plegridy

1.3 Cod ATC: L03AB13

1.4 Data eliberării APP: 18 Iulie 2014

1.5. Deținătorul de APP: BIOGEN IDEC LIMITED-MAREA BRITANIE reprezenta prin Johnson&Johnson Romania SRL

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă în pen umplut
Concentrații	63 mcg+94 mcg, 125 mcg
Calea de administrare	subcutanat
Mărimea ambalajului	• PLEGRIDY 63 micrograme + 94 micrograme: Pachet de inițiere conține 1 pen preumplut de 63 micrograme (pen cu eticheta portocalie, prima doza) și 1 pen preumplut de 94 micrograme (pen cu eticheta albastră, a doua doza) • PLEGRIDY 125 micrograme: Cutie cu 2 pen-uri preumplute de 125 micrograme (pen-uri cu eticheta gri)

1.8. Preț conform Ordinului 1468/2018 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru :	
PLEGRIDY 63 micrograme + 94 micrograme	2367,92 RON
PLEGRIDY 125 micrograme	3081,67 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru :	
PLEGRIDY 63 micrograme + 94 micrograme	1.183,96 RON
PLEGRIDY 125 micrograme	1.540,83 RON

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Plegridy este indicat la pacienții adulți pentru tratamentul sclerozei multiple recurente remisive	Doza de Plegridy recomandată este de 125 micrograme injectate subcutanat la fiecare 2 săptămâni (14 zile). Se recomandă ca pacienții să înceapă tratamentul cu 63 micrograme la doza 1 (în ziua 0), să crească la 94 micrograme la doza 2 (în ziua 14), să atingă doza completă de 125 micrograme la doza 3 (în ziua 28) și să continue cu doza completă (125 micrograme) la fiecare 2 săptămâni (14 zile).	Tratament cronic.

Alte informații din RCP Plegridy:

Tabelul 1: Schema de creștere treptată a dozelor la inițiere

Doză	Timp*	Cantitate (micrograme)	Etichetă seringă
Doza 1	Ziua 0	63	Portocalie
Doza 2	Ziua 14	94	Albastră
Doza 3	Ziua 28	125 (doză completă)	Gri

*Administrat la fiecare 2 săptămâni (14 zile)

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Siguranța și eficacitatea utilizării Plegridy la pacienții cu vârsta peste 65 de ani nu au fost suficient studiate datorită numărului limitat de astfel de pacienți incluși în studiile clinice.

Insuficiența renală

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală, conform datelor din studii referitoare la insuficiența renală ușoară, moderată și severă, precum și la boala renală în stadiu terminal.

Insuficiența hepatică

Plegridy nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Plegridy la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite în scleroza multiplă. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic

2.1. HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul Plegridy (63 micrograme + 94 micrograme, 125 micrograme) pentru indicația menționată la punctul 1.9., conform raportului publicat pe site-ul oficial în data de 15 aprilie 2015.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Peginterferon beta 1a în indicația: „pacienții adulți pentru tratamentul sclerozei multiple recurent remisive” a fost considerat **important**.

PLEGRIDY nu aduce o îmbunătățire a beneficiului clinic oferit (rating ASMR V) în gestionarea sclerozei multiple recurent remisive (SMRR). Aviz favorabil pentru rambursare către farmaciile locale și pentru decontarea de către spital.

Date clinice

Un studiu randomizat în regim dublu-orb a comparat eficacitatea peginterferonului beta-1a cu cea a placebo timp de un an la pacienții cu SMRR. Rata anualizată a recăderilor și riscul de progresie a dizabilității au fost diminuate în raport cu placebo:

- rata anualizată a recăderilor la un an a fost de 0,256 [Î 95 %: (0,206 - 0,318)] în grupul tratat cu peginterferon beta-1a administrat o dată la două săptămâni și de 0,397 [Î 95 %: (0,328 - 0,481)] în grupul cărui i s-a administrat

placebo, ceea ce corespunde unei scăderi relative a ratei anualizate a recăderilor în grupul de peginterferon beta-1a în comparație cu placebo de 36 % [risc relativ (RR)]: 0,644 ; Î 95 %: (0,500 - 0,831)];

- procentajul de pacienți care au prezentat progresia dizabilității la un an, cu o progresie a scorului EDSS [Scala EDSS (Expended disability status scale – scala extinsă a stării de incapacitate) permite evaluarea severității dizabilității] confirmată la 12 săptămâni a fost estimat la 0,068 în grupul tratat cu peginterferon beta-1a administrat o dată la două săptămâni și la 0,105 în grupul căruia i s-a administrat placebo, ceea ce corespunde unei scăderi relative a riscului de progresie a dizabilității la un an în grupul tratat cu peginterferon beta-1a în comparație cu placebo de 38 % [HR: 0,62; IC 95 %: (0,40 - 0,97)]; în cadrul unei analize post-hoc, riscul de progresie a dizabilității cu o progresie a scorului EDSS confirmată la 24 de săptămâni a fost, de asemenea, diminuat în comparație cu placebo.

În cadrul unei meta-analize a comparației indirecte, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește rata anualizată a recăderilor și riscul de progresie a dizabilității între PLEGRIDY și celelalte tratamente active.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu PLEGRIDY în studiile clinice au fost reacțiile la locul injectării și simptomele similare gripei.

Tabel 2: Medicamente comparator pentru PLEGRIDY

Denumire Comercială/DCI	Indicația evaluată	Beneficiul terapeutic
AVONEX (IFN beta-1a) BIOGEN FRANCE	- SM-RR (scleroza multipla recurent remisiva) - Pacienti cu un singur episod demielinizant cu risc crescut de SM	Important
REBIF (IFN beta-1a) Merck Serono	- SM-RR (scleroza multipla recurent remisiva)SM-SP cu pusee - Pacienti cu un singur episod demielinizant cu risc crescut de SM	Important
BETAFERON (IFN beta-1b) BAYER SANTE	- SM-RR (scleroza multipla recurent remisiva) - SM-SP cu pusee - Pacienti cu un singur episod demielinizant cu risc crescut de SM	Important
EXTAVIA (IFN beta-1b) NOVARTIS PHARMA	Pacienti cu un singur episod demielinizant cu risc crescut de SM	Important
COPAXONE (glatiramer acetat) TEVA PHARMA	- SM-RR - Pacienti cu un singur episod demielinizant cu risc crescut de SM	Important

AUBAGIO (teriflunomide) GENZYME	SM-RR	Important
TECFIDERA (dimethyl fumarate) BIOGEN FRANCE	SM-RR	Important
TYSABRY (natalizumab) BIOGEN FRANCE	- Pacienți cu forme foarte active de SM-RR, tratați anterior cu INF beta - SM-RR severa cu evoluție rapidă	Important In formele agresive de SM-RR

Poziția peginterferon beta în strategia terapeutică pentru SMRR

PLEGRIDY este primul peginterferon beta indicat în tratamentul de fond al SMRR, ca alternativă la celelalte tratamente. În raport cu ceilalți interferoni beta și cu acetatul de glatiramer, frecvența sa de administrare este redusă la o injecție subcutanată la fiecare două săptămâni.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Plegridy cu indicația menționată la punctul 1.9.

2.2.2. SMC

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul Plegridy pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial al instituției scoțiene cu nr. 1018/14 la data de 12 ianuarie 2015. În urma depunerii documentației complete și a analizei tehnice efectuate substanța activă peginterferon-beta-1a (Plegridy®) **este acceptată** pentru utilizare în cadrul NHS Scoția., recomandarea terapiei cu Plegridy nefiind restricționată. Indicația analizată: la pacienții adulți pentru tratamentul sclerozei multiple recurent-remisive.

Comparativ cu placebo, peginterferon-beta-1a a îmbunătățit rata anualizată a recăderilor la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă.

2.2.3. IQWiG



Pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania nu a fost publicat niciun raport pentru Plegridy cu indicația menționată la punctul 1.9.

2.2.4. G-BA

Raportul privind rambursarea medicamentului Plegridy având indicația menționată la punctul 1.9, emisă de către Comitetul Federal Comun nu este publicat pe site-ul oficial.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că medicamentul Plegridy având indicația „tratamentul sclerozei multiple recurent remisie la pacienții adulți” rambursat în 27 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator relevant Rebif (DCI Interferon BETA-1A), conform OMS 861/2014 actualizat. 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 C2 , P4: Programul național de boli neurologice, Subprogramul de tratament al sclerozei multiple, poz. 1.

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

Calculul costului terapiei

Peginterferon Beta 1a (DC Plegridy)

PLEGRIDY 63 micrograme + 94 micrograme este comercializat ca pachet de inițiere ce conține 1 pen preumplut de 63 micrograme (pen cu eticheta portocalie, prima doza) și 1 pen preumplut de 94 micrograme (pen cu eticheta albastră, a doua doza) care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 2367,92 RON. **PLEGRIDY 125 micrograme** este comercializat în cutie cu 2 pen-uri preumplute de 125 micrograme (pen-uri cu eticheta gri) care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 3081,67 RON.

Conform RCP-ului, doza recomandată pentru Plegridy este de 63 micrograme la doza 1 (în ziua 0), să crească la 94 micrograme la doza 2 (în ziua 14), să atingă doza completă de 125 micrograme la doza 3 (în ziua 28) și să continue cu doza completă (125 micrograme) la fiecare 2 săptămâni (14 zile) după aceea doza recomandată este de 125 micrograme injectate subcutanat la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul cu Plegridy este cronic.

Conform RCP, costul anual al terapiei pentru DCI Peginterferon Beta 1a este de **39.347,84 RON** (2367,92 + 24x 1540,83).

Interferon Beta-1A (DC Rebif)



REBIF 44 micrograme (MERCK SERONO EUROPE LTD - MAREA BRITANIE) este comercializat în cutie x 12 seringi preumplute x 0.5 ml soluție injectabilă (18 luni), care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 3648,76 lei (304,06 lei/seringa).

Conform RCP-ului, doza recomandată pentru Rebif este de 44 micrograme administrat de trei ori pe săptămână prin injectare subcutanată.

Tratamentul cu Rebif să fie continuat atâta timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic de la tratament sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Conform RCP, costul anual al terapiei pentru DCI Interferon Beta-1A este de **47.433,36 lei** (52x3x304,06).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că **Peginterferon Beta 1a** generează economii bugetare (17,04%) comparativ cu Rebif, având deci impact bugetar negativ față de acest comparator.

Conform O.M.S 487/2017, costul/Doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Astfel, Rebif **întrunește** caracteristicile necesare pentru a fi considerat comparatorul relevant.

6. PUNCTAJUL OBȚINUT

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic	
1.1. HAS – conform raportului publicat, DCI Peginterferon beta 1a a primit clasificarea BT1-major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE – raport nepublicat SMC – raport publicat, cu aviz pozitiv, fara restricții comparativ cu RCP din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția	15
2.2. IQWiG/G-BA –rapoarte nepublicate	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE	
Statutul de compensare al DCI Peginterferon beta 1a în statele membre ale UE – 27 state	25
4. Costul terapiei	
Impact bugetar pozitiv pentru Peginterferon beta 1a raportat la medicamentele comparator	30
TOTAL PUNCTAJ	85 de puncte

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Peginterferon beta 1a** pentru indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă*”, 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, secțiunea C2, P4: Programul Național de Boli Neurologice – Subprogramul de tratament al sclerozei multiple.

9. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Peginterferon beta 1a** pentru indicația: „tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent remisivă”.

Raport finalizat: 05.09.2019

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

