



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### SECUKINUMABUM

#### INDICAȚIA:

**TRATAMENTUL PSORIAZISULUI ÎN PLĂCI, MODERAT PÂNĂ LA SEVER,  
LA ADULȚI CARE SUNT CANDIDAȚI PENTRU TERAPIE SISTEMICĂ**

Data depunerii dosarului 14.07.2016

Număr dosar 29556

**PUNCTAJ: 70**

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SECUKINUMABUM

1.2. DC: COSENTYX 150 mg ▼

1.3 Cod ATC: L04AC10

1.4. Data eliberării APP: 15.01.2015

1.5. Detinatorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED-MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă în seringă preumplută Soluție injectabilă în stilou injector preumplut
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	Injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x 2 seringi preumplute x 1 ml soluție injectabilă Cutie x 2 stilouri preumplute (stilou Senso Ready) x 1 ml soluție injectabilă Cutie x 1 seringă preumplută x 1 ml soluție injectabilă Cutie x 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml soluție injectabilă

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Ct. x 2 seringi/ stilouri preumplute - 6308,35 RON Ct. x 1 seringă/stilou preumplut - 3189,60 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3154,17 RON 3189,60 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Cosentyx [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică	300 mg s.c., în S0, 1, 2 și 3,	300 mg s.c. în S4, doză lunară de întreținere*	-	Tratament cronic

S- Săptămână

\* Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD) pentru DCI Secukinumab.

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală/insuficiență hepatică: Cosentyx nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți și în consecință nu pot fi făcute recomandări privind administrarea dozelor.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite din lipsa datelor disponibile.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Secukinumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapia sistemică*” [2].

În raport se precizează că după eșecul terapiei convenționale (de uz topic) opțiunile de tratament recomandate în practica clinică pentru psoriazis sunt:

- ◆ fototerapie,
- ◆ antineoplazice analogi ai acidului folic- metotrexat,
- ◆ retinoizi sistemici - acitretin,
- ◆ imunosupresoare inhibitori de calcineurină – ciclosporina,
- ◆ imunosupresoare anti-TNF $\alpha$  – etanercept, adalimumab, infliximab,
- ◆ imunosupresoare inhibitori de interleukine – ustekinumab,
- ◆ inhibitori ai fosfodiesterazei 4.

Analiza eficacității și siguranței DCI Secukinumabum a fost realizată în baza datelor obținute din 7 studii clinice de fază III, multicentrice, randomizate, evaluate în dublu-orb dintre care:

- 3 versus placebo,
- 2 versus un comparator activ (etanercept și ustekinumab),
- 2 cu scheme de tratament și căi de administrare diferite.

Explicația abrevierilor utilizate în tabelul I:

- ◆ PASI- indice de cuantificare a severității zonei cu psoriazis,
  - PASI 75 indică o reducere cu cel puțin 75% a afectării inițiale iar PASI 100 indică remisia completă,
- ◆ IGA mod 2011– scor de evaluare al investigatorului, versiunea modificată, pe o scală de severitate de la 0 la 4 puncte,
- ◆ DLQI - scor de evaluare a calității vieții în dermatologie în baza unui chestionar cu 10 întrebări privind impactul psoriazisului în viața cotidiană (profesie, familie, viață socială),
  - valorile sunt cuprinse în intervalul 0-30, severitatea patologiei crește odată cu punctajul,
  - pentru un scor  $\geq 10$  boala este considerată severă.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I Descrierea studiilor clinice cu Secukinumab

Denumire	Tip	Criterii de includere	Criterii de neincluere	Tratament	Obiective principale	Obiective secundare
ERASURE (A2302)	52 săpt vs placebo n=738	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 ani</li> <li>• psoriazis cronic în plăci, candidați la terapia sistemică (insuficient controlați prin tratamente topice și/sau fototerapie și/sau un tratament sistemic anterior)</li> <li>• diagnosticați cu cel puțin 6 luni anterior randomizării</li> <li>• psoriazis moderat spre sever cu scor PASI ≥12 și IGA ≥3 care afecta cel puțin 10% din suprafața corpului la momentul randomizării</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alt tip de psoriazis (pustular, eritrodermic, gutos, medicamentos)</li> <li>▪ terapii neautorizate pt psoriazis (sau medicamente aflate în investigație clinică); trebuie redusă expunerea la radiații UV; alte patologii inflamatorii, imunodepresie, afecțiuni medicale semnificative (HTA necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă clasa NYHA III sau IV), infecție activă, cronică sau recurentă</li> <li>▪ nivel creatinină &gt;176,8 μmol/l (20 mg/l)</li> <li>▪ nr. leucocite &lt; 2 500 /μl</li> <li>▪ nr. trombocite &lt; 100 000 /μl</li> <li>▪ nr. neutrofile &lt; 1 500 /μl</li> <li>▪ nivelul hemoglobinei &lt; 8,5 g/dl</li> <li>▪ femei însărcinate, care alăptează sau aflate la vârstă fertilă care refuză să utilizeze metode eficiente de contracepție</li> <li>▪ infecție activă sau cancer demonstrat imagistic (radiografie, RMN, CT) în ultimele 12 săptămâni anterior randomizării</li> <li>▪ secukinumab administrat anterior sau alt medicament inhibitor de IL-17 sau al receptorului acesteia</li> </ul>	Secukin.150 mg Secukin.300mg Placebo (din liofilizat în flacon)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ scor PASI 75 în S12</li> <li>○ răsp. IGA mod 2011 nivel 0 sau 1 în S 12</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Răsp. PASI 90 în S 12</li> <li>✓ Scor DLQI</li> <li>✓ Menținere răsp. PASI 75 în S 52 (ERASURE)</li> <li>✓ Menținere răsp. IGA 0 sau 1 în S 52 (ERASURE)</li> </ul>
JUNCTURE (A2309)	52 săpt vs placebo n=182			Secukin.150 mg Secukin.300mg Placebo (stilou autoinjector)		
FEATURE (A2308)	52 săpt vs placebo n=177			Secukin.150 mg Secukin.300mg Placebo (seringă preumplută)		



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

FIXTURE (A2303)	52 săpt vs placebo și etanercept n=1306	- criteriile prezentate anterior	- criteriile prezentate anterior - expunere anterioară la etanercept	Secukin.150 mg Secukin.300mg Etanercept Placebo (din liofilizat în flacon)	PASI 75 în S 12 IGA mod 2011 nivel 0 sau 1 în S 12	Comparare Secukin vs Etanercept ref.la: - PASI 75 în S 12, - IGA0 sau 1 în S12, - PASI 90 și 100 în S 12, - Menținerea PASI 75 între S12-S52, - Menținerea IGA 0 sau 1 între S12-S52, - Scor DLQI	
CLEAR (A2317)	52 săpt vs ustekinumab n=676		- criteriile prezentate anterior	- criteriile prezentate anterior - expunere anterioară la ustekinumab	Secukin.300mg Ustekinumab (seringă preumplută)	PASI 90 în S 16	PASI 75 în S4 PASI 90 în S52 PASI 75 și 90 în S12 DLQI în S16
SCULPTURE (A2304)	52 săpt compară două scheme de tratament n=956			Nu au fost menționate	Secukin.150 mg/4săpt Secukin.300mg/4 săpt Secukin.150 mg și recidiva simpt. Secukin.300mg și recidiva simpt. (din liofilizat în flacon)	Menținerea răsp. PASI 75 în S40 și S52 la pacienții care au prezentat răspuns după 12 S de terapie de inducție cu Secukin.150mg sau 300mg	Nu au fost menționate
STATURE (A2307)	40 săpt compară administrări diferite sc și iv n=43		răspuns PASI 50 niciun scor PASI 75 după 12 S terapie de inducție cu secukinumab 150mg sau 300mg	Nu au fost menționate	Secukin.300mg sc Secukin.10mg/kg iv (din liofilizat în flacon)	Răsp. PASI 75 la 8 săpt. după randomizare Răsp. IGA mod 2011 nivel 0 sau 1 la 8 săpt. după randomizare	Nu au fost menționate





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel II Valorile scorului IGA

Scor IGA	Descriere	Definire
0	Nu există leziuni	Nici un semn de psoriazis. Hiperpigmentare postinflamatorie
1	Aproape nicio leziune	Colorare normală sau roz a leziunilor fără indurație și fără sau cu o descuamare redusă
2	Redus	Leziuni roz-roșii cu indurație detectabilă și descuamare, în esență, fină
3	Moderat	Leziuni de culoare roșu-strălucitor cu eritem, indurație vizibilă și descuamare moderată
4	Sever	Leziuni de la roșu- strălucitor la roșu închis, indurație severă, cu margini dure, descuamare semnificativă care acoperă în totalitate sau aproape în totalitate leziunea

#### Rezultate – Studiile ERASURE, JUNCTURE, FEATURE

##### ❖ număr și caracteristici ale pacienților înrolați

Tabel III Pacienți înrolați în studiile clinice

Mărimea eșantionului	ERASURE	JUNCTURE	FEATURE
Total	738	182	177
Secukinumab 150 mg	245	61	59
Secukinumab 300 mg	245	60	59
Placebo	248	61	59

- 10,5% dintre pacienții înrolați în studiul ERASURE au oprit prematur tratamentul pe parcursul fazei de întreținere, în principal datorită efectelor adverse, eficacității insuficiente și deciziei pacientului sau a reprezentantului acestuia (datele nu au fost disponibile pentru celelalte două studii),
- predomină bărbați cu vârsta medie cuprinsă între: 44,7 și 45,9 ani, la care psoriazisul a fost diagnosticat în medie de la 17,4 până la 20,5 ani,
- valoarea medie a scorului PASI este 20,1 și 22,1 iar psoriazisul afectează în procent de 27,4 până la 32% din suprafața corporală a pacienților; 30% până la 45,3% au prezentat psoriazis sever (scor PASI>20 sau IGA=4), mediana scorului DLQI=12 – 13,9,
- în 18,8 până la 23,2% dintre cazuri a fost diagnosticat și reumatismul psoriazic (numai în studiile ERASURE și JUNCTURE),
- antecedente
  - 55,5-67,2% dintre pacienți au primit un tratament sistemic antipsoriazic (convențional sau biologic); dintre aceștia 65% au înregistrat eșec al terapiei,
  - aproximativ jumătate dintre pacienți au primit o terapie sistemică non-biologică, dintre aceștia 72-89% au prezentat eșec al terapiei și 16-28% eșec după cel puțin două tratamente sistемice,
  - 23,6-43,5% dintre pacienți au primit un tratament biologic (dintre aceștia 33,3-53,2% au înregistrat eșecul terapiei); 46,3% au luat un medicament anti-IL și 66,2% un anti-TNF,
  - 32,8-44,5% au fost naivi la tratamentul sistemic,



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel IV Obiective principale urmărite în studiile clinice ERASURE, JUNCTURE și FEATURE

	ERASURE		JUNCTURE		FEATURE	
	Secukin. 300 mg N=245	Placebo N=248	Secukin. 300 mg N=60	Placebo N=61	Secukin. 300 mg N=59	Placebo N=59
<b>Răspuns PASI 75 în săptămâna 12</b>						
Procentul de pacienți care a obținut un răspuns PASI 75 n/N (%)	200/245 (81,6)	11/246 (4,5)	52/60 (86,7)	2/61 (3,3)	44/58 (75,9)	0
OR [IC <sub>95</sub> ] p	82,7 [38,7; 176,7] < 0,0001		83,4 [70,7; 91,7] < 0,0001		75,9 [61,5; 86,1] < 0,0001	
<b>Răspuns IGA 0 sau 1 în săptămâna 12</b>						
Procentul de pacienți care a obținut un răspuns IGA 0 sau 1 n/N (%)	160/245 (65,3)	6/246 (2,4)	44/60 (73,3)	0	40/58 (69,0)	0
OR [IC <sub>95</sub> ] p	70,5 [28,7; 172,7] < 0,0001		73,3 [58,8; 83,9] < 0,0001		69,0 [53,5; 80,5] < 0,0001	

În cele 3 studii secukinumab 300 mg a fost superior față de placebo în ceea ce privește scorul PASI 75 și IGA 0 sau 1 în săptămâna 12:

- 76-87% secukinumab versus 0-5% placebo, pentru PASI 75 în S12,
- 65-73% versus 0-2,4% placebo, pentru IGA 0 sau 1 în S12.

Rezultate obținute referitor la obiectivele secundare:

- 55-60% secukinumab 300 mg versus 0-1,25% placebo (p<0,0001) au prezentat răspuns PASI 90 în S12,
- 80% pacienți din grupul secukinumab 300 mg și-au menținut răspunsul PASI 75 din S12 și în S52 (ERASURE),
- 74,4% respondenți și-au menținut valoarea IGA 0 sau 1 din S12 și în S52 (ERASURE),
- pentru secukinumab 300 mg scorul DLQI calculat între S12 și includere a variat de la -80,2% la -81% comparativ cu placebo pentru care variația a fost de la -9,1% la +25,1% (p<0,0001); scăderea valorilor scorului DLQI observate a fost menținută după 52 de săptămâni.

Procentajul respondenților PASI 100 în S12 pentru secukinumab 300 mg a fost 28,6%, 26,7% și 43,1% (conform datelor exploratorii) respectiv 0,8%, 0% și 0% pentru placebo în cele 3 studii clinice.



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel V Procent respondenți care prezintă PASI 75 și IGA 0 sau 1 în săptămâna 12

	Secukinumab 300 mg	Placebo
<b>% pacienți cu răspuns PASI 75 în S12 n/N</b>		
Naivi la tratamentul sistemic (convențional sau biologic)	73/82 (89,0)	6/101 (5,9)
După eșecul terapiei sistemice non-biologice	78/100 (78,0)	4/77 (5,2)
După eșecul terapiei biologice	11/19 (57,9)	3/24 (12,5)
<b>% pacienți cu răspuns IGA 0 sau 1 în S12 n/N</b>		
Naivi la tratamentul sistemic (convențional sau biologic)	57/82 (69,5)	4/101 (4,0)
După eșecul terapiei sistemice non-biologice	58/100 (58,0)	2/77 (2,6)
După eșecul terapiei biologice	11/19 (57,9)	1/24 (4,2)

### **Rezultate – Studiul FIXTURE**

1306 pacienți au fost randomizați în 4 grupuri:

- ✓ 327 în brațul secukinumab 150 mg,
- ✓ 327 în brațul secukinumab 300 mg,
- ✓ 326 în brațul etanercept,
- ✓ 326 în brațul placebo.

94,4% dintre pacienți au trecut printr-o fază de inducție de 12 săptămâni. Motivele principale de oprire a tratamentului pe parcursul acestei faze au fost decizia pacientului sau a reprezentantului legal, apariția unui eveniment nedorit sau eficacitatea insuficientă.

10,2% dintre pacienți au oprit medicația pe parcursul fazei de menținere (S12-S52) din motive asemănătoare cu cele din faza de inducție și/sau datorită sarcinii.

Pacienții au prezentat caracteristici similare în toate brațele studiului:

- vârsta medie 44, 4 ani, majoritatea (71,1%) bărbați,
- diagnostic de psoriazis stabilit în medie, de 16,6 ani,
- media scorului PASI 23,7 și afectare medie pe 34,4% din suprafața corpului,
- 38,3-52,1% pacienți diagnosticați cu psoriazis sever (PASI>20 sau IGA=4),
- valoarea mediană a scorului DLQI=13,4 prezintă un impact important asupra calității vieții,
- 14,7% au prezentat reumatism psoriazic asociat,
- antecedente ale terapiei:
  - 64,01% au primit un tratament anti-psoriazic anterior (convențional sau biologic), din care 81,58% au raportat eșec la tratament,
  - 12,48% au primit anterior un tratament biologic și 36,2% au prezentat eșec la tratament,
  - 35,9% au fost naivi la tratamentul sistemic antipsoriazic.
- secukinumab 300 mg s-a dovedit **superior față de placebo** pentru criteriile PASI 75 și IGA în S12:
  - 77,1% pacienți tratați cu secukinumab 300mg vs. 4,9% tratați cu placebo au avut indice PASI 75 în S12 (OR=65,95, 95%CI [36,07;120,59], p <0,0001),





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 62,5% vs 2,8% au prezentat scor IGA 0 sau 1 în S12 (OR=79,13, 95%CI [35,97;174,09], p <0,0001),
- secukinumab 300 mg comparativ cu etanercept s-a dovedit a fi non-inferior și chiar superior:
  - **non-inferior**, în populația aflată în intenție de tratament, în ceea ce privește respondenții PASI 75 în S12: 77,1% secukinumab 300 mg vs 44% etanercept cu o diferență de 32,8 și un IC 95% [23,31;41,30],
  - **superior**, OR=4,69, 95%CI [3,28;6,70], p<0,0001,
  - 62,5% respondenți au prezentat IGA 0 sau 1 în S12 în grupul secukinumab 300 mg comparativ cu 27,2% pentru etanercept, OR=4,91, 95%CI [3,46;6,97], p<0,0001,
  - 54,2% respondenți vs 20,7% au atins PASI 90 în S12, p<0,0001,
  - 83,4% dintre pacienți înrolați în grupul secukinumab 300 mg au prezentat PASI 75 menținut între S12 și S52 comparativ cu 72,5% din grupul etanercept,
  - 24,1% au prezentat răspuns PASI 100 în S12 vs 4,3%, placebo (date exploratorii),
  - scorul DLQI a scăzut cu -78,8% între momentul inițial și S12 pentru secukinumab 300 mg comparativ cu -56% după etanercept și -3,6% pentru placebo (p < 0,0001) diferența s-a menținut după 52 de săptămâni.

Tabel VI Caracteristici ale pacienților înrolați în studiul FIXTURE

FIXTURE	Secukinumab 300 mg	Etanercept	Placebo
<b>% pacienți cu răspuns PASI 75 n/N (%)</b>			
Naivi la tratamentul sistemic (convențional sau biologic)	90/117 (76,9)	50/112 (44,6)	5/122 (4,1)
După eșecul terapiei sistemice non-biologice	124/163 (76,1)	65/158 (41,1)	11/170 (6,5)
După eșecul terapiei biologice	11/16(58,8)	6/16 (37,5)	0
<b>% pacienți cu răspuns IGA 0 sau 1 n/N (%)</b>			
Naivi la tratamentul sistemic (convențional sau biologic)	76/117 (65,0)	30/112 (26,8)	3/122 (2,5)
După eșecul terapiei sistemice non-biologice	97/163 (59,5)	41/158 (25,9)	6/170 (3,5)
După eșecul terapiei biologice	6/16 (37,5)	4/16 (25,0)	0

#### **Rezultate – Studiul CLEAR**

Au fost randomizați 676 pacienți: 337 în grupul secukinumab 300 mg și 339 în grupul ustekinumab.

Cauzele opririi tratamentului sau ieșirii din studiu au fost similare în cele două brațe, cele mai frecvente fiind: decizia pacientului (1%), evenimente nedorite (1%) și nerespectarea protocolului (0,7%).

Mediana vârstei a fost 44,9 ani, au predominat pacienții de sex masculin (71,2%) iar perioada medie de diagnostic, 17,8 ani.

Scorului PASI a fost în medie, 21,61, psoriazisul afectatând aproximativ 32,3% din suprafața corporală a pacienților. 37-47% dintre pacienți au fost diagnosticați cu psoriazis sever (scor PASI > 20 sau IGA = 4).





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Valoarea DLQI=13 a reflectat impactul considerabil al bolii asupra calității vieții. Artrita psoriazică a fost asociată în 18,2% dintre cazuri.

67,5% dintre pacienți au primit un tratament sistemic (conventional sau biologic) anti-psoriazic (dintre aceștia 93,6% au înregistrat eșec la tratament), 13,6% au primit tratament biologic (76,1% eșecul terapiei) și 32,5% au fost naivi la terapia sistemică.

Deși caracteristicile pacienților au fost, în general, similare la momentul inițial între grupuri, s-a observat faptul că, în comparație cu grupul ustekinumab, pacienții care au primit secukinumab 300 mg au fost mai ales de sex feminin, durata psoriazisului moderat a fost mai lungă și au prezentat o frecvență mai mare a reumatismului psoriazic.

Proporția respondenților și ameliorarea calității vieții a fost mai mare în grupul secukinumabum 300 mg comparativ cu ustekinumab:

- PASI 90 în S16: 79% vs 57,6%, OR=2,81, 95%CI [1,99;3,97], p<0,0001,
- PASI 75 în S4: 50% vs 20,6%, OR=3,85, 95%CI [2,74;5,42], p<0,0001,
- PASI 75 și PASI 90 în S12: 91% vs 79,1%, p<0,0001,
- PASI 90 în S12: 72,8% vs 53,4%, p=0,0001,
- în S16: valoarea scorului DLQI -11,8 (-85,8%) vs -10,6 (73,1%), p<0,001; scor DLQI 0/1 71,9% (secukinumab) vs 57,4% (ustekinumab) p<0,0001.

Tabel VII Analiza subgrupurilor în funcție de tratamentele anterioare

	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab	p
<b>% pacienți cu răspuns PASI 90 n/N (%)</b>			
Naivi la tratamentul sistemic (convențional sau biologic)	95/112 (84,8)	66/107 (61,7)	p=0,0003
După eșecul terapiei sistemice convenționale (non-biologice)	153/203 (75,4)	117/206 (56,8)	p<0,0001
După eșecul a două luni de terapie sistemică convențională (non-biologică)	52/72 (72,2)	33/76 (43,4)	p=0,0001
După eșecul terapiei biologice	22/36(61,1)	16/34 (47,1)	p=0,3513

În raport au fost prezentate următoarele riscuri care trebuie gestionate prin monitorizare de rutină și măsuri de minimizare:

- ❖ riscuri identificate
  - infecții și infestări,
  - neutropenie,
  - hipersensibilitate,
- ❖ riscuri potențiale
  - tumori maligne și nespecifice,
  - evenimente cardiovasculare majore,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- imunogenitate,
- maladia Crohn,
- reactivarea hepatitei B,
- interacțiune cu vaccinuri vii.

Tratamentul psoriazisului este local și sistemic.

Terapia de primă linie este topică și cuprinde următoarele opțiuni:

- corticosteroizi topici,
- analogi vitamin D3,
- retinoizi (derivați ai vitaminei A),
- antraline și keratolitice.

Terapia sistemică se utilizează în forme moderate și severe de psoriasis:

- fototerapie,
- retinoizi (uneori în asociere cu fototerapia),
- metotrexat,
- ciclosporina,
- bioterapii- etanercept, infliximab, adalimumab și ustekinumab.

Răspunsul la fototerapie (UVA sau UVB și PUVA în bandă îngustă), condițiile de administrare (frecvența, echipamentul) și toxicitatea cumulativă limitează accesul și utilizarea pe termen lung (risc de neoplasm cutanat).

Medicamentele anti-TNF $\alpha$  etanercept, infliximab, adalimumab și ustekinumab, inhibitor de interleukine IL-12 și IL-23 sunt recomandate în formele severe de psoriasis în plăci în cazul eșecului, contraindicației sau intoleranței la cel puțin două tratamente sistemice cu ciclosporină, acitretină, metotrexat și fototerapie.

Strategia actuală de tratament este "rotația" între diferite alternative dependent de caracteristicile pacientului și ale patologiei, extinderea leziunilor, istoric, efecte nedorite și cumularea dozelor.

Referitor la reacțiile adverse, cele mai frecvent raportate după 52 de săptămâni de tratament au fost infecțiile căilor respiratorii superioare: rinofaringite sau rinite, în majoritatea cazurilor. În general intensitatea efectelor adverse a fost redusă sau moderată. Candidozele au fost alt tip de reacții adverse frecvent raportate. Profilul de toleranță pentru secukinumab este similar cu al etanerceptului sau al ustekinumabului. Se recomandă utilizarea cu prudență a secukinumabului în infecții cronice și boala Crohn (există risc de exacerbare) iar vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu secukinumabum.

Riscurile potențiale cardiovasculare și tumorale trebuie evaluate pe termen lung.

Beneficiul terapeutic al medicamentului secukinumab este **substanțial (SMR I)** în tratamentul psoriazisului în plăci, forme severe, la adulții care au înregistrat eșec terapeutic la cel puțin două tratamente sistemice standard cu metotrexat, ciclosporină și fototerapie sau la care aceste tratamente nu sunt tolerate



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

sau contraindicate. **Beneficiul adițional** al secukinumabului comparativ cu ustekinumabum este **insuficient (ASMR IV)**.

A fost recomandată includerea secukinumabului în lista medicamentelor rambursabile pentru uz intraspitalicesc, procent de compensare 65%. Prescripatorii sunt medici specialiști dermatologi sau de medicină internă.

#### 2.2. NICE

Secukinumab este recomandat de Institutul Britanic pentru Excelență Clinică, conform autorizației de punere pe piață, în tratamentul adulților cu psoriasis în plăci cu următoarele restricții [3]:

- patologia este severă și definită printr-un scor PASI  $\geq 10$  și un index privind calitatea vieții DLQI  $\geq 10$ ,
- nu s-a înregistrat răspuns la terapia convențională (ciclosporină, metotrexat și PUVA) sau aceasta nu este tolerată sau contraindicate,
- producătorul oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

În procesul de evaluare s-a considerat că aceste mențiuni nu reprezintă restricții pentru indicația prevăzută în RCP.

Experții evaluatori menționează că datorită mecanismului de acțiune al secukinumabului care este diferit de al altor tratamente biologice, unii pacienți au înregistrat vindecare completă. Psoriazisul sever afectează calitatea vieții iar secukinumabul reprezintă un medicament inovativ cu beneficii terapeutice considerabile.

Tratamentul psoriazisului cuprinde terapii topice, sistemice non-biologice (prima linie terapeutică, de exemplu metotrexat), fototerapie și biologice (considerate ca a doua linie de tratament). Eșecul primului tratament biologic implică utilizarea unui alt medicament biologic.

Terapiile biologice sunt considerate comparatori relevanți pentru secukinumab. Reacțiile adverse care pot apărea în urma administrării secukinumab sunt cunoscute și comune tratamentelor biologice, în general.

Eficacitatea clinică a fost analizată în baza celor 5 studii clinice prezentate anterior, care au fost admise de experți fiind considerate relevante și de calitate înaltă.

În cadrul metodologiei de lucru s-a precizat că în săptămâna 12, pacienții din brațele cu placebo care nu au prezentat un indice PASI 75 (adică nu au înregistrat o reducere de 75% a scorului PASI față de valorile inițiale = obiectiv primar) au fost randomizați din nou la secukinumab 150 mg sau 300 mg (în S 12, 13, 14 și 15; a urmat administrarea aceleiași doze în fiecare lună începând cu S 16). În toate studiile clinice a existat o perioadă de 12 săptămâni, controlată prin placebo, urmată de o perioadă de menținere de 40 săptămâni. Pacienții care au finalizat JUNCTURE și FEATURE au fost monitorizați în continuare pentru încă 156 de săptămâni.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Caracteristicile pacienților înrolați în aceste studii reflectă populația din Marea Britanie diagnosticată cu psoriasis sever și deci rezultatele obținute pot fi generalizabile. Un subgroup important a fost reprezentat de pacienții diagnosticați concomitent cu artrită psoriazică pentru care este necesar un tratament care să cuprindă ambele afecțiuni. De asemenea există subgrupuri de pacienți care prezintă comorbidități la care inhibitorii de TNF $\alpha$  sunt contraindicați (de exemplu cei cu insuficiență cardiacă) și pentru care secukinumabum reprezintă o opțiune viabilă.

În toate cele 4 studii controlate prin placebo s-au înregistrat ameliorări semnificative în brațul cu secukinumab (comparativ cu placebo): de exemplu, în S 12, 75,9% până la 86,7% dintre pacienții randomizați la secukinumab au prezentat un răspuns PASI 75 față de 0-4,9% ( $p < 0,0001$  în toate studiile) în brațul placebo.

În urma studiilor clinice a rezultat că secukinumabum a fost superior clinic atât față de placebo cât și față de etanercept (răspunsul PASI 75 a fost 77,1% pentru secukinumab vs.44% etanercept; acest răspuns a continuat să crească între S12 și S16 în FIXTURE și ERASURE) în toate obiectivele primare și secundare (de exemplu în S12 PASI 100 a variat de la 24% la 43% pentru secukinumab în toate studiile în timp ce pentru etanercept a fost 4,3% în FIXTURE și a variat de la 0% la 0,8% pentru placebo). În studiul clinic FIXTURE 36,2% dintre pacienți au înregistrat în S52 PASI 100 spre deosebire de 9,9% în cazul etanercept.

Comitetul de experți a concluzionat că datele necesare pentru determinarea eficacității secukinumabului comparativ cu alte tratamente au fost considerate insuficiente mai ales în cazul pacienților care au urmat anterior diverse tratamente.

În toate studiile clinice secukinumab a determinat o îmbunătățire a scorului DLQI în S12 de la valorile inițiale până la 10,4 și 11,6 puncte, interval mai mare decât pentru placebo (1,1-1,9 puncte;  $p < 0,001$  pentru toate studiile cu excepția FIXTURE în care nu a fost precizată valoarea  $p$ ). Aceste ameliorări au fost menținute în S52 (în cadrul studiilor FIXTURE și ERASURE). Numărul pacienților cu răspuns DLQI 0 sau 1 (care nu afectează viața cotidiană) în S12 a fost statistic semnificativ mai mare pentru secukinumab față de placebo ( $p < 0,001$ ) și etanercept ( $p < 0,001$ ).

Dovezile referitoare la modificarea valorilor calității vieții comparativ cu placebo, pe scala EQ-5D (de la 0- la 100-cea mai bună stare de sănătate) au fost semnificativ statistic mai mari pentru secukinumab față de comparatori în cele 4 studii clinice.

Producătorul a fost de acord cu discount-ul negociat în cadrul schemei de acces pentru pacienți.

Comitetul Experților Evaluatori a concluzionat în urma analizei datelor clinice că secukinumabum este superior clinic comparativ cu placebo și etanercept pentru toate rezultatele primare și secundare.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

### 2.3. SMC

Secukinumab a fost acceptat pentru utilizare în tratamentul psoriazisului în plăci moderat și sever la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapia sistemică numai dacă nu au răspuns la terapiile standard (ciclosporinum, metotrexat și fototerapie), prezintă intoleranță sau contraindicații la acestea [4].

În raport sunt precizate date privind eficacitatea comparativă și clinică, profilul de siguranță, analiza economică comparativă și informații suplimentare referitoare la ghidurile clinice, protocoale terapeutice și comparatori relevanți în practica medicală din Scoția.

#### Date privind eficacitatea comparativă

Secukinumab este un medicament inovativ, anticorp monoclonal IgG1 care inhibă și neutralizează interleukina-17A (citokină pro-inflamatorie). Inhibarea citokinelor pro-inflamatorii, a chemochinelor și mediatorilor deteriorării tisulare determină reducerea eritemului, indurația și descuamarea leziunilor psoriazice în plăci.

În 4 studii clinice de fază III (FIXTURE, ERASURE, FEATURE și JUNCTURE) au fost înrolați pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat spre sever diagnosticat cu cel puțin 6 luni anterior care prezintă un scor PASI  $\geq$  12, un scor IGA (Evaluare Globală a Investigatorului)  $\geq$  3 și afectarea a cel puțin 10% din suprafața corporală. Psoriazisul a fost controlat destul de puțin prin tratamente topice, fototerapie, terapie sistemică (inclusive medicamente biologice) sau o combinație a acestora.

Stratificarea s-a realizat în funcție de:

- greutatea corporală:  $< 90$ kg versus  $\geq 90$ kg în toate studiile clinice,
- regiunea geografică în studiile FIXTURE și ERASURE.

Tabel VIII Indicii PASI și IGA în săptămâna 12 în studiile clinice FIXTURE, ERASURE, FEATURE și JUNCTURE

Procentul (numărul) pacienților care și-au atins obiectivele propuse						
	N	PASI 75	IGA 0/1	PASI 50	PASI 90	PASI 100
<b>FIXTURE</b>						
Secukinumab	323	77%(249)	63%(202)	92%(296)	54%(175)	24%(78)
Placebo	324	4,9%(16)	2,8% (9)	15% (49)	1,5% (5)	0
Etanercept	323	44% (142)	27% (88)	70% (226)	21% (67)	4,3% (14)
<b>ERASURE</b>						
Secukinumab	245	82% (200)	65% (160)	91% (222)	59% (145)	29% (70)
Placebo	246	4,5% (11)	2,4% (6)	8,9% (22)	1,2% (3)	0,8% (2)
<b>FEATURE</b>						
Secukinumab	58	76% (44)	69% (40)	88% (51)	60% (35)	43% (25)
Placebo	59	0	0	5,1% (3)	0	0
<b>JUNCTURE</b>						
Secukinumab	60	87% (52)	73% (44)	97%(58)	55% (33)	27% (16)
Placebo	61	3,3% (2)	0	8,2% (5)	0	0



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

PASI = indicele ariei de severitate a psoriazisului; PASI 50, PASI 75, PASI 90 și PASI 100 corespund unei reduceri de 50%, 75%, 90% și 100% față de valorile inițiale; IGA 0/1 = modificarea scorului global de evaluare al investigatorului (2011) de 0 sau 1. N = numărul de pacienți

În studiul clinic SCULPTURE au fost utilizate aceleași criterii de includere și stratificare ca în cele 4 studii pivot, descries anterior. Pacienții care au obținut un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 au fost randomizați din nou la secukinumab la fiecare 4 săptămâni începând cu săptămâna 12 sau la placebo până când nu au mai înregistrat răspuns PASI 75 și cel puțin 20% din câștigul PASI maxim, ulterior primind secukinumab săptămânal timp de 4 săptămâni și apoi la fiecare 4 săptămâni până la redobândirea răspunsului PASI 75. A fost analizată non-inferioritatea în grupul cu interval fix de dozare folosind o marjă de menținere de PASI 75 în săptămâna 52 și în săptămâna 40.

Cu secukinumab 300 mg răspunsul PASI 75 a fost menținut de 78% (169/216) și 68% (147/217) dintre pacienții grupurilor respective. Non-inferioritatea nu a fost demonstrată diferența dintre grupuri fiind -10% (limita inferioară a intervalului de încredere -19%) pentru secukinumab 300 mg.

#### Date privind siguranța comparativă

Evenimentele adverse severe raportate au fost similare între grupuri. Proporția pacienților care au prezentat infecții sau infestări în grupurile secukinumab 300mg, secukinumab 150mg, etanercept și placebo a fost 28% (195/690), 29% (203/692), 26%(83/323) și 19% (134/694). Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: nazofaringite, migrene, diaree și prurit.

#### Date privind eficacitatea clinică

Secukinumab 300 mg s-a dovedit superior față de placebo în ceea ce privește obiectivele principale în 4 studii de fază III și superior etanerceptului în unul dintre acestea. În studiile pivot 50-60% dintre pacienți au primit anterior terapii sistemice non-biologice. Analizele de subgroup au indicat că ratele de răspuns au fost mai mici la cei cu greutate mai mare, desi efectul tratamentului a rămas semnificativ față de placebo în toate subgroupurile. În practică probabilitatea de obținere a unui răspuns poate fi influențată de greutatea corporală.

Nu s-au realizat analize comparative directe sau indirecte pentru diferitele formulări ale secukinumabum, totuși ratele de de răspuns au fost similare.

A fost realizată o meta-analiză în care s-a comparat secukinumab cu adalimumab, etanercept, infliximab și ustekinumab la pacienții adulți cu psoriasis în plăci moderat până la sever, cronic în care s-au urmărit ratele de răspuns pentru PASI 50, 75 și 90. Rezultatele au arătat că secukinumab 300 mg este cel puțin la fel de eficient ca etanercept, ustekinumab, adalimumab și infliximab. Validitatea rezultatelor este limitată de heterogenitatea expunerii anterioare la medicamente biologice, indexul PASI, durata psoriazisului și momentul evaluării obiectivului primar. A existat variație în cadrul studiilor în funcție de rezultatele obținute și în grupurile placebo. În studiile principale unii pacienți ar fi putut primi medicație

---

---



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

subdozată sau supradozată comparativ cu practica curentă. Unele studii au cuprins populații care reflectau doar parțial pacienții la care se poate utiliza secukinumab în practică, ceea ce a afectat validitatea externă a meta-analizei.

Experții clinicieni consultați de SMC au considerat secukinumabul ca fiind o opțiune terapeutică alternativă pentru pacienții care nu au răspuns sau au pierdut sensibilitatea la alte terapii pentru psoriasis.

#### Date privind analiza economică comparativă

Costurile calculate au vizat numai costurile medicamentelor. A fost implementată o schema pentru accesul pacienților (PAS) cu ustekinumab 90 mg care a fost utilizată în analiza prețurilor relevante pentru ustekinumab. Toate tratamentele cu excepția etanerceptului au cuprins doze de încărcare în primul an și doze de menținere reduse în anii ulteriori. Costurile administrării și monitorizării au fost estimate ca fiind similare pentru toate tratamentele subcutanate fiind excluse din analiză. Costurile de administrare pentru infliximab au fost incluse în calcul datorită modului de administrare, în perfuzie intravenoasă. În primul an tratamentele s-au presupus a fi asociate cu o rată de discontinuare de 11,7% care a rezultat din studiile FIXTURE și ERASURE. În baza acestei ipoteze pentru anii 2-5 s-a aplicat o rată de 20%.

Rezultatele obținute au fost prezentate pentru fiecare pacient și au încorporat probabilitatea ca un singur pacient să rămână în tratament. A rezultat că secukinumab poate determina un cost incrementat per pacient timp de 5 ani cuprins între £19,494 și £23,083 în funcție de comparator. Datorită costurilor de administrare asociate infliximabului, secukinumab produce un saving per pacient de £19,260 pe o perioadă de 5 ani.

O schemă de acces la tratament (PAS) care a inclus un discount în vederea reducerii costului secukinumabului a fost depusă de companie, evaluată și acceptată pentru implementare în NHS Scoția.

În baza acestei scheme secukinumab a devenit o opțiune de tratament. A fost realizată o analiză de sensibilitate simplă în care s-a variat rata tuturor cauzelor de discontinuare cu  $\pm 10\%$  după primul an de tratament, de exemplu în anii 2 până la 5, și orizontul de timp cu  $\pm 2$  ani. Când orizontul temporal a fost redus la 3 ani, secukinumab (în cadrul PAS) a produs saving bugetar comparativ cu majoritatea tratamentelor biologice. Deoarece secukinumab (din PAS) este cost-eficient față de toți comparatorii în al 5-lea an, cazul economic a fost demonstrat.

#### Informații suplimentare din ghiduri clinice și protocoale

Ghidul de Diagnostic și Management al Psoriazisului publicat în anul 2010 de rețeaua scoțiană Scottish Intercollegiate Guidelines Network recomandă ca pacienții cu psoriasis sever care nu răspund, prezintă contraindicații sau intoleranță la fototerapie sau tratamente sistemice cu ciclosporină și metotrexat trebuie să primească tratament biologic (dacă nu prezintă contraindicații sau risc crescut la acestea).







## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Etanercept reprezintă o opțiune în tratamentul adulților cu psoriasis sever în plăci dacă alte terapii nu au funcționat sau sunt contraindicate. În ghidul NICE publicat în anul 2006 se precizează că în lipsa unui răspuns după 12 săptămâni de tratament se recomandă oprirea administrării de etanercept.

Terapiile biologice (etanercept, infliximab, adalimumab și ustekinumab) reprezintă comparatori relevanți pentru secukinumab în practica medicală din Scoția.

#### 2.4. IQWiG

În raportul de evaluare emis de Institutul German pentru Calitate și Eficiență în Sănătate a fost analizat beneficiul adițional al secukinumabum față de comparatorul potrivit (ACT) la pacienții cu psoriasis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapia sistemică [5].

Au fost cercetate două situații:

1. pacienți adulți diagnosticați cu psoriasis în plăci moderat până la sever care sunt **candidați pentru terapia sistemică și/sau fototerapie**, pentru care comparatorul relevant a fost considerat tratamentul standard optimizat individual cu esteri ai acidului fumaric, ciclosporină, metotrexat sau fototerapie (balneo-fototerapie, PUVA oral, NB-UVB)
2. pacienți adulți diagnosticați cu psoriasis în plăci moderat până la sever care prezintă **răspuns inadecvat la alte terapii sistemice** care includ ciclosporina, metotrexat, PUVA sau contraindicații, intoleranță la aceste tratamente, pentru care comparatori relevanți sunt: adalimumab, infliximab sau ustekinumab.

În vederea analizei primei situații solicitantul a depus la dosar următoarele documente pentru secukinumab și medicamentul comparator:

- lista studiilor clinice (la data 17 aprilie 2015),
- literatură de specialitate (ultima accesare în 10 martie 2015),
- rezultatele căutării în registre cu studii clinice (informații din 23 martie 2015),

Nu a fost identificat un studiu clinic randomizat în care secukinumab să fie comparat direct cu medicamentul considerat un comparator relevant.

Au fost analizate 5 studii clinice randomizate în care secukinumab a fost comparat cu placebo: CAIN457A2223, ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE. A fost discutat și studiul clinic CHAMPION în care metotrexatul a fost comparat cu placebo.

Comparația indirectă prezentată de companie nu a putut fi folosită deoarece:

- durata studiilor trebuia să fie de cel puțin 24 săptămâni în vederea estimării beneficiului adițional pentru psoriasis în plăci (primul răspuns la tratament trebuie evaluat după faza de inducție, 8-12 săptămâni; se continuă monitorizarea pacienților pentru a observa durata răspunsului la tratament), conform indicațiilor din ghidurile clinice europene,
- în fiecare din studiile clinice secukinumab a fost observat timp de 12 săptămâni,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- durata studiului CHAMPION a fost 16 săptămâni.

Concluzia a fost că niciunul dintre studii nu respectă durata minimă de 24 săptămâni prin urmare nu au fost considerate adecvate pentru analiză iar beneficiul adițional al secukinabum față de comparatorul relevant nu a fost demonstrat.

Referitor la întrebarea a doua, documentele analizate au fost aceleași prezentate mai sus.

Secukinumab a fost comparat direct cu ustekinumab în studiul clinic CAIN457A2317 randomizat, dublu-orb cu grup paralel.

Tabel IX Caracteristicile studiului clinic CAIN457A2317

Populație	Tratament (nr. pacienți randomizați)	Durata	Locație și perioadă	Obiective primare și secundare
Adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever PASI ≥ 12 BSA ≥ 10% și IGA mod 2011 ≥ 3 care prezintă control inadecvat după terapia topică și/sau fototerapie și/sau tratament sistemic anterior	Secuk (N=337) Ustekin (N=339) Subpopulații relevante  Secukin (n=164) Ustekin (n=149)	Monitorizare 1-4 săptămâni Faza I de tratament: până în săpt.16, Faza II până în săpt 52 Faza III până în săpt 104	134 centre din: Australia, Austria, Belgia, Bulgaria, Canada, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Israel, Italia, Coreea, Olanda, Norvegia, Portugalia, Slovacia, Spania, Elveția, Taiwan, Turcia, Marea Britanie, SUA	Primar: Remisia PASI 90 în S 16 Secundar Remisia PASI 100, calitatea vieții, evenimente adverse.

Studiul este în curs de desfășurare iar evaluarea s-a realizat în baza datelor rezultate din analiza intermediară planificată după 24 de săptămâni. Pacienților le-au fost interzise tratamentele topice locale cu medicamente, fototerapia sau alte tratamente sistemice anti-psoriazice în afara medicației din studiul clinic.

Tabel X Caracteristicile populației din studiul CAIN457A2317

Grup	N	Vârstă	Sex f/m	Severitatea bolii %	Timpul de la primul diagnostic Medic (SD)	Nr.pacienți pretratați cu ≥ 1 tratament sistemic n (%)	Discontinuuarea tratamentului n (%)
Secukinumab	164	44 (14)	35/65	26,8/73,2	18,8 (12,4)	164 (100)	8 (2,4)
Ustekinumab	149	44 (14)	32/69	30,9/69,1	17 (10/8)	149 (100)	17 (5)

Nu au fost semnalate diferențe semnificative între grupurile de tratament referitor la vârstă și sex. Vârsta medie a pacienților a fost 44 de ani. În ambele brațe au fost înrolați mai mulți bărbați comparativ cu femeii.



## MINISTERUL SĂNĂȚĂII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel XI Rezultatele studiului CAIN457A2317

Obiectiv	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs Ustekinumab RR [95%CI], valoarea p
	N	Pacienți la care s-a înregistrat evenimentul n (%)	N	Pacienți la care s-a înregistrat evenimentul n (%)	
<b>Mortalitate</b>					
Indiferent de cauză	163	0	148	0	NC
<b>Morbiditate</b>					
Remisie (PASI 100)	163	73 (44,8)	148	50 (33,8)	1,33 [1,00;1,76] 0,051
<b>Evenimente Adverse (EA)</b>					
EA	163	126 (77,3)	148	114 (77)	
EAS	163	7 (4,3)	148	5 (3,4)	1,27[0,41;3,92] 0,732
Întreruperea tratamentului datorită EA	163	4 (2,5)	148	1 (0,7)	3,63 [0,41;32,13] 0,256
Infecții și infestări	163	69 (42,3)	148	64 (43,2)	0,98 [0,76;1,27] 0,897

NC -nu s-a putut calcula, EAS – evenimente adverse severe

Nu au fost înregistrate decese până în săptămâna 24. Beneficiului adițional al secukinumab comparativ cu ustekinumab nu a fost demonstrat.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupul de tratament și de control referitoare la remisia PASI 100. Beneficiul adițional al secukinumab comparativ cu ustekinumab nu a fost demonstrat (deși solicitantul a susținut existența unui beneficiu terapeutic adițional în funcție de media PASI: PASI 75 ȘI PASI 90).

Nu a existat o diferență statistic semnificativă între secukinumab și ustekinumab în ceea ce privește simptomele de durere, prurit și descuamare.

Nu a fost dovedit beneficiul adițional nici referitor la indicatorul statusului de sănătate (EQ-5D VAS) și nici DLQI.

Nu a fost demonstrat că secukinumab determină mai multe evenimente adverse, evenimente adverse severe sau infecții comparativ cu ustekinumab. S-au obținut dovezi privind modificarea efectului în funcție de sex; de aceea bărbații și femeile au fost analizați separat.



MINISTERUL SĂNĂȚĂII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel XII Rezultatele obținute în subgrupuri în funcție de criteriul: "infecții și infestări"

Subgrup	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs. Ustekinumab	
	N	Pacienți care au raportat un eveniment n (%)	N	Pacienți care au raportat un eveniment n (%)	RR [95%CI]	Valoarea p
Infecții și infestări						
Sex						
Bărbați	105	48 (45,7)	102	38 (37,3)	1,23 [0,88;1,70]	0,220
Femei	58	21 (36,2)	46	26 (56,5)	0,64 [0,42;0,98]	0,040
					Interacțiune	0,018

Valoarea interacțiunii a fost calculată din datele obținute în urma meta-analizei realizată prin testul Cochran's Q test. A existat o diferență semnificativă statistic în favoarea secukinumabului la femeii.

Tabel XIII Beneficiul adițional extins al secukinumab vs.ustekinumab (Extent of added benefit)

Rezultat	Secukinumab vs. Ustekinumab Proporția evenimentelor/media estimată a efectului Valoarea p	Beneficiu terapeutic
<b>Mortalitate</b>		
Decese	0%	Nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic
<b>Morbiditate</b>		
Remisie (PASI 100)	44,8% vs. 33,8% RR: 1,33 [1,00;1,76] p=0,051	Nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional
Simptome		
Durere	-4,13 vs. -4,19 MD: 0,07 [-0,32;0,46] p=0,734	Nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional
Prurit	-5,76 vs. -5,72 MD: -0,04 [-0,48;0,39] p=0,841	Nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional
Scaling ?	-6,37 vs. -6,19 MD: -0,17 [-0,60;0,25] p=0,430	Nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional
Statusul de sănătate (EQ-5D VAS)	Nu au existat date disponibile	
<b>Calitatea vieții</b>		
DLQI	Nu au existat date disponibile	
<b>Evenimente adverse</b>		



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
 Tel: +40-21.317.11.02  
 Fax: +40-21.316.34.94

EAS	4,3% vs. 3,4% RR: 1,27 [0,41;3,92] p=0,732	Reacțiile adverse nu sunt mai severe pentru secukinumab
Întreruperea tratamentului datorită EA	2,5% vs. 0,7% RR: 3,63 [0,41;32,13] p=0,256	Reacțiile adverse nu sunt mai severe pentru secukinumab
<b>Infecții și infestări</b>		
Bărbați	45,7% vs. 37,3% RR: 1,23 [0,88;1,70] p=0,220	Reacțiile adverse nu sunt mai severe pentru secukinumab
Femei	36,2% vs. 56,5% RR: 0,64 [0,42;0,98] p=0,040	EA care nu sunt serioase/severe $0,9 \leq CI_{5=limita\ superioară} < 1$

Concluzia raportului de evaluare al autorității competente germane a fost că beneficiul adițional al secukinumab versus comparatorul relevant, în ambele situații, nu a fost demonstrat.

Ulterior (28 octombrie 2015), compania a depus informații suplimentare celor din dosarul inițial [6] pentru a demonstra beneficiul adițional. Acestea au inclus noi analize care au vizat obiectivele deja prezentate într-un alt moment temporal al studiului CAIN457A2317 (CLEAR): la 52 de săptămâni.

Acestea au fost evaluate în raportul A15-44 publicat în octombrie 2015 pe site-ul IQWiG.

Tabel XIV Rezultate obținute în săptămâna 52 referitoare la comparația directă secukinumab vs. ustekinumab

Obiectiv	Secukinumab		Ustekinumab		Secukinumab vs Ustekinumab RR [95%CI], valoarea p
	N	Pacienți la care s-a înregistrat evenimentul n (%)	N	Pacienți la care s-a înregistrat evenimentul n (%)	
<b>Mortalitate</b>					
Indiferent de cauză	163	0	148	1 (0,7)	0,30 [0,01;7,38] 0,361
<b>Morbiditate</b>					
Remisie (PASI 100)	163	59 (36,2)	148	39 (26,4)	1,37 [0,98;1,93] 0,063
<b>Calitatea vieții</b>					
DLQI	162	100 (61,7)	148	73 (49,3)	1,25 [1,02;1,53] 0,029
<b>Evenimente Adverse</b>					
EA	163	147 (90,2)	148	127 (85,8)	-
EAS	163	13 (8,0)	148	12 (8,1)	0,98[0,46;2,09] >0,999
Întreruperea tratamentului datorită EA	163	6 (3,7)	148	5 (3,4)	1,09 [0,34;3,5] 0,922
Infecții și infestări	163	99 (60,7)	148	94 (63,5)	0,96[0,80;1,14] 0,648



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

Un singur deces a fost înregistrat în grupul ustekinumab până în săptămâna 52. Nu a fost demonstrat niciun beneficiu adițional pentru secukinumab comparativ cu ustekinumab.

În ceea ce privește remisia, datele și estimarea prin metoda Kaplan-Meier din săptămâna 52 au arătat că există un beneficiu adițional pentru secukinumab comparativ cu ustekinumab.

Referitor la simptome s-a observat:

- în cazul durerii – nu a existat o diferență semnificativă între grupurile de tratament; a existat totuși dovada modificării efectului în funcție de tratamentul anterior cu medicamente biologice; la pacienții care au urmat tratament anterior cu medicamente biologice s-a observat un beneficiu adițional pentru secukinumab comparativ cu ustekinumab,
- prurit – s-a observat o diferență semnificativă statistic în favoarea secukinumabului; tratamentul anterior cu biologice nu a demonstrat un beneficiu adițional pentru secukinumab,
- descumare – diferență semnificativă în favoarea secukinumab; s-a dovedit că în cazul tratamentului anterior cu biologice a existat un beneficiu adițional pentru secukinumab comparativ cu ustekinumab.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament pentru indicele EQ-5D VAS; nu a fost demonstrat un beneficiu adițional pentru secukinumab comparativ cu ustekinumab.

În ceea ce privește criteriul DLQI s-a demonstrat un beneficiu adițional al secukinumab comparativ cu ustekinumab referitor la calitatea vieții. Afectarea mai mare sau mai mică nu a fost demonstrată pentru secukinumab față de ustekinumab.

Tabel XV Rezultatele obținute în S52, pe subgrupuri în funcție de simptome, la pacienții tratați cu medicamente

Caracteristici	Secukinumab			Ustekinumab			Secukinumab vs. ustekinumab MD [95% CI] p-value
	N	Valori inițiale Medie (SE)	Modificări la finalul studiului Medie (SE)	N	Valori inițiale Medie (SE)	Modificări la finalul studiului Medie (SE)	
<b>Durere</b>							
DA	31	5,97 (0,51)	-3,96 (0,37)	21	6,24 (0,63)	-2,19 (0,45)	-1,77 [-2,91;-0,63] 0,002 Diferența standardizată Hedges's g: -0,85 [-1,43;-0,27]
NU	131	4,98 (0,27)	-4,09 (0,20)	127	4,91 (0,26)	-4,02 (0,20)	-0,07 [-0,57;0,43] 0,788 Interacțiune: p=0,008
<b>Prurit</b>							
DA	31	7,58 (0,4)	-5,59 (0,41)	21	7,90 (0,41)	-3,24 (0,50)	-2,35 [-3,62;-1,08] < 0,001 Hedges's g:



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale**

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

							-1,01 [-1,60;-0,42]
NU	131	7,39 (0,19)	-5,88 (0,22)	127	7,19 (0,19)	-5,59 (0,22)	-0,30 [-0,86;0,26] 0,296 Interacțiune: p=0,004
<b>Descuamare</b>							
DA	31	8,06 (0,35)	-6,09 (0,38)	21	8,14 (0,38)	-4,21 (0,46)	-1,88 [-3,04;-0,71] 0,002 Hedges's g: -0,88 [-1,46;-0,30]
NU	131	7,53 (0,20)	-6,44 (0,20)	127	7,46 (0,19)	-5,87 (0,21)	-0,57 [-1,09;-0,06] 0,029 Hedges's g: -0,24 [-0,49;0,00] Interacțiune: p=0,045

A existat dovada modificării efectului dependent de caracteristicile prezentate în tabelul anterior. Datele obținute au evidențiat o diferență semnificativă în favoarea secukinumabului în fiecare situație pentru pacienții tratați anterior cu medicamente biologice. În fiecare caz intervalul de încredere 95% pentru Hedges' g a fost sub pragul de irelevanță (=0,2) adică un efect relevant. Prin urmare a existat un beneficiu adițional pentru secukinumab în comparație cu ustekinumab în ceea ce privește durerea, pruritul și descuamarea.

Tabel XVI Beneficiul adițional secukinumab vs. Ustekinumab

Rezultate	Secukinumab vs. Ustekinumab Procentul de evenimente sau MD Efectul estimat [95% CI], valoarea p Probabilitate	Beneficiul adițional
<b>Mortalitate</b>		
Decese	0% vs. 7% RR: 0,30 [0,01;7,38], p=0,361	Beneficiul adițional nu a fost demonstrat
<b>Morbiditate</b>		
Remisie (PASI 100)		0,80<math>\leq CI_{\alpha}<0,90</math> Beneficiul adițional minor
Procentul de pacienți cu PASI 100	36% VS. 26% RR: 1,37 [0,98;1,93], p=0,063	
Durata până la prima realizare a PASI 100	estimatorul KM 70% VS. 55% HR: 1,52 [1,14;2,02], HR: 0,66 [0,50;0,88], p=0,005	
<b>Durere</b>		
Tratament anterior cu medicamente biologice		
DA	-3,96 vs. -2,19 MD: - 1,77 [-2,91;-0,63] SMD: -0,85 [-1,43;-0,27] p=0,002	Beneficiul adițional nu a putut fi cuantificat
NU	-4,09 vs. -4,02 MD: -0,07 [-0,57;0,43] p=0,788	Beneficiul adițional nu a fost dovedit



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

<b>Prurit</b>		
Tratament anterior cu medicamente biologice		
DA	-5,59 vs. -3,24 MD: - 2,35 [-3,62;-1,08] SMD: -1,01 [-1,60;-0,42] p<0,001	Beneficiul adițional nu a putut fi cuantificat
NU	-5,88 vs. -5,59 MD: - 0,30 [-0,86;0,26] p=0,296	Beneficiul adițional nu a fost dovedit
<b>Descuamare</b>		
Tratament anterior cu medicamente biologice		
DA	-6,09 vs. -4,21 MD: - 1,88 [-3,04;-0,71] SMD: -0,88 [-1,46;-0,30] p=0,002	Beneficiul adițional nu a putut fi cuantificat
NU	-6,44 vs. -5,87 MD: - 0,57 [-1,09;-0,06] SMD: -0,24 [-0,49;0,00] p=0,029	Beneficiul adițional nu a fost dovedit
Statusul privind sănătatea	17,60 vs. 15,58 MD: 2,01 [-1,97;6,00] p=0,321	Beneficiul adițional nu a fost dovedit
<b>Calitatea vieții</b>		
DLQI	62% vs. 49% RR: 1,25 [1,02;1,53] RR: 0,80 [0,65;0,98] p=0,029	$0,80 \leq CI_{95} < 0,90$ Beneficiul adițional minor
<b>Evenimente adverse</b>		
EAS	8% vs. 8%, RR: 0,98 [0,46;2,09] p>0,999	Gradul de afectare nu a fost demonstrat
Întreruperea tratamentului datorită EAS	4% vs. 3%, RR: 1,09 [0,34;3,50] p=0,992	Gradul de afectare nu a fost demonstrat
Infecții și infestări	61% vs. 64%, RR: 0,96 [0,80;1,14], p=0,648	Gradul de afectare nu a fost demonstrat

Pentru ambele valori prag PASI 75 și 90 s-a observat o diferență semnificativă statistic în favoarea secukinumabului atât în ceea ce privește proporția pacienților care au răspuns cât și referitor la momentul primului răspuns.

Per total, rezultatele PASI 75 și 90 nu au oferit informații adiționale privind extinderea beneficiului medicamentului secukinumab comparativ cu ustekinumab la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever și răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice care includ ciclosporină, metotrexat, PUVA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații la aceste tratamente.

În concluzie, s-a considerat că datele oferite de PASI 75 și PASI 90 nu au adus informații suplimentare referitoare la extinderea și probabilitatea beneficiului adițional al secukinumab la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au prezentat răspuns inadecvat la alte tratamente sistemice cu ciclosporine, metotrexat sau PUVA sau cu intoleranță sau contraindicație la aceste tratamente.

În raport se precizează că experții Comitetului Federal vor decide referitor la existența unui beneficiu adițional pentru secukinumab față de alte terapii biologice.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 2.5. G-BA

Comitetul Federal a decis în ședința din 27 noiembrie 2015 [7] că medicamentul secukinumab prezintă un **beneficiu adițional minor comparativ cu ustekinumab** pentru pacienții adulți, diagnosticați cu psoriazis în plăci, moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică.

#### 3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Secukinumabum, este rambursat în 18 state membre ale Uniunii Europene după cum urmează:

- 100%: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia,
- 65% în Franța.

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Ghidul European S3 pentru tratamentul sistemic în psoriazis, actualizat în anul 2015, editat de Societatea Europeană de Dermatologie, Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie și Consiliul Internațional pentru Psoriazis [8] 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,
  - esteri 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 80mg în prima săptămână și se continuă cu 40mg la 2 săptămâni,



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- 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  $\leq 100$  kg și 90mg la cei de peste 100 kg.

În ghidul american pentru tratamentul și managementul psoriazisului actualizat în martie 2016 [9] 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.

#### **Calculul costului terapiei cu DCI SECUKINUMABUM (DC COSENTYX)**

Solicitantul a propus trei comparatori în vederea calculului costului terapiei: adalimumabum, etanerceptum și infliximabum. Aceste medicamente îndeplinesc condițiile necesare pentru a fi considerate comparatori relevanți conform OMS 861/2016 actualizat.

În vederea efectuării calculului costurilor terapiei a fost utilizat prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea aprilie 2016.

#### **Calculul costului terapiei cu DCI SECUKINUMABUM (DC COSENTYX)**

**Cosentyx 150 mg (Novartis Europharm Limited, Marea Britanie)** este comercializat în cutie cu două seringi/stilouri preumplute x 1 ml soluție injectabilă, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6308,35 lei.

Conform RCP, pentru tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată cu *Cosentyx* este de 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, cu o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2 și 3, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere începând cu săptămâna 4. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au răspuns la tratament timp de până la 16 săptămâni. Unora dintre pacienții cu răspuns parțial inițial li se poate îmbunătăți starea ulterior, când tratamentul este continuat peste perioada de 16 săptămâni.

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu *Cosentyx (150 mg)* este de **94.625,25 lei** [6308,35 lei PVA/UT x 15 doze (4 de încărcare în prima lună + 11 de întreținere)].

#### Comparatori:

##### **Adalimumab (DC Humira)**

***Humira 40 mg (Abbvie Limited, Marea Britanie)*** este comercializat în cutie cu două blistere x 1 seringă preumplută x 0.8ml + 1 tampon, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3913,10 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1956,55 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată cu *Humira* este de 80 mg, administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare 2 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.

Costul anual al terapiei cu *Humira (40 mg)* este de **54.783,40 lei** (1956,55 lei PVA/doza x 28 doze).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 73% mai mari decât *Humira*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

##### **Etanerceptum (DC Enbrel)**

***Enbrel 25 mg (Pfizer Limited, Marea Britanie)*** este comercializat în cutie x 4 seringi preumplute + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1985,11 lei, ceea ce înseamnă un cost de 496,28 lei/UT.

***Enbrel 50 mg*** este comercializat atât sub formă de seringă preumplută, cât și stilou injector, forma de ambalare fiind identică: cutie x 4 seringi preumplute/stilou injector + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3903,12 lei, ceea ce înseamnă un cost de 975,78 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 25 mg Enbrel 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





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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 Enbrel 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.

Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă nici un răspuns după 12 săptămâni de tratament.

În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu Enbrel, 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.

#### **Costuri tratament Enbrel:**

1. Pentru administrarea săptămânală a două doze de 25 mg, timp de 24 săptămâni, avem un cost de **23.821,44 lei** (496,28 lei/UT x 2 x 24). În situația în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, costul anual este **51.613,12 lei** (496,28 lei/UT x 2 x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 83% mai mari decât *Enbrel 25 mg*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

2. Pentru administrarea săptămânală a unei singure doze de 50 mg, timp de 24 săptămâni, avem un cost de **23.418,72 lei** (975,78 lei/UT x 24). În situația în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, costul anual este **50.740,56 lei** (975,78 lei/UT x 52).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 86% mai mari decât *Enbrel 50 mg*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

3. Pentru administrarea săptămânală a două doze de 50 mg, timp de maximum 12 săptămâni, urmată de o doză săptămânală de 50 mg, timp de alte maxim 12 săptămâni (în total, 24 săptămâni de tratament), avem un cost de **35.128,08 lei** (975,78 lei/UT x 2 x 12 + 975,78 lei/UT x 12). În situația în care tratamentul ar fi de 52 săptămâni, avem un cost de **62.449,92 lei** (975,78 lei/UT x 2 x 12 + 975,78 lei/UT x 12 + 975,78 lei/UT x 28).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 52% mai mari decât *Enbrel*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### **INFLIXIMABUM (DC REMICADE)**

***Remicade 100 mg (Janssen Biologics BV, Olanda)*** este comercializat în cutie x 3 flacoane din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6485,49 lei, ceea ce înseamnă un cost de 2161,83 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale 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), nu trebuie continuat tratamentul cu *Remicade*.

Costul anual al terapiei cu *Remicade (100 mg)* este de **69.242,56 lei** [(2163,83 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferețe primelor 7 săptămâni) + 2163,83 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferețe ciclurilor la 8 săptămâni))].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 37% mai mari decât *Remicade*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

#### **INFLIXIMABUM (DC INFLECTRA)**

***Inflectra 100 mg (Hospira UK Limited, Marea Britanie)*** este comercializat în cutie x 3 flacoane din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4561,07 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1520,36 lei/UT. De asemenea, medicamentul este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1567,59 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale 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), nu trebuie continuat tratamentul cu *Inflectra*.

Costul anual al terapiei cu *Inflectra (100 mg)* este de **48.651,52 lei** [(1520,36 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferețe primelor 7 săptămâni) + 1520,36 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferețe ciclurilor la 8 săptămâni))].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 95% mai mari decât *Inflectra*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

Pentru varianta în care se administrează o doză (4 UT) formată din cutia cu 3 flacoane și cutia cu 1 flacon avem un cost anual de **49.029,36 lei** [(1520,36 lei x 3 + 1567,59 lei) x 3 doze (aferețe primelor 7 săptămâni) + (1520,36 lei x 3 + 1567,59 lei) x 5 doze (aferețe ciclurilor la 8 săptămâni)].





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că Cosentyx generează cheltuieli cu 93% mai mari decât Inflectra, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

#### **INFLIXIMABUM (DC REMSIMA)**

**Remsima 100 mg (Celltrion Healthcare Hungary KFT, Ungaria)** este comercializat în cutie x 1 flacon din sticlă conținând pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1593.04 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale 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), nu trebuie continuat tratamentul cu *Remsima*.

Costul anual al terapiei cu *Remsima (100 mg)* este de **50.977,28 lei** [(1593,04 lei PVA/UT x 4 UT x 3 doze (aferele primelor 7 săptămâni) + 1593,04 lei PVA/UT x 4 UT x 5 doze (aferele ciclurilor la 8 săptămâni)].

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că *Cosentyx* generează cheltuieli cu 86% mai mari decât *Remsima*, având deci impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

#### **5. PUNCTAJ**

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. Evaluări HTA internaționale</b>		
<b>1.1. HAS - BT 1</b>	15	<b>45</b>
<b>1.2. NICE/SMC – recomandare fără restricții comparativ cu RCP</b>	15	
<b>1.3. IQWIG/GBA- există raport de evaluare publicat</b>	15	
<b>2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 18 țări</b>	25	<b>25</b>
<b>3. Costurile terapiei</b>	0	<b>0</b>
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>		<b>70 puncte</b>

#### **6. CONCLUZII**

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Secukinumabum întrunește punctajul de admitere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



## MINISTERUL SĂNĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

#### 7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP Cosentyx 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf),
2. HAS, Commission de la Transparence Cosentyx 150 mg solution injectable en seringue préremplie/en stylo prérempli, Avis du 16 Septembre 2015, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14295\\_COSENTYX\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14295.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14295_COSENTYX_PIC_INS_Avis3_CT14295.pdf);
3. NICE *Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis*, Technology appraisal guidance, TA350/22.07.2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>,
4. Scottish Medicines Consortium, *Secukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15)*, [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab\\_Cosentyx\\_FINAL\\_May\\_2015\\_AMENDED\\_05.06.15\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_May_2015_AMENDED_05.06.15_for_website.pdf),
5. IQWIG, *Secukinumab-Benefit assessment according to §35a Social Code Book V*, [https://www.iqwig.de/download/A15-20\\_Secukinumab\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf),
6. IQWIG, *Secukinumab (Addendum to Commission A15-20)*, [https://www.iqwig.de/download/A15-44\\_Secukinumab\\_Addendum-to-Commission-A15-20.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-44_Secukinumab_Addendum-to-Commission-A15-20.pdf),
7. GBA, *Bundesministerium für Gesundheit, Bekanntmachung Secukinumab, vom.27, November 2015*, document de la Novartis,
8. Nast A. et al., *European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC*, J EADV 2015, 29, 2277–2294, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13354/epdf>,
9. Meffert J., *Psoriasis Treatment and Management*, Medscape, March 25th 2016, <http://emedicine.medscape.com/article/1943419-treatment>.

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu