



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CLADRIBINUM

**INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurentă foarte activă,
definită prin caracteristici clinice sau imagistice**

Data depunerii dosarului

08.11.2018

Numărul dosarului

29830

PUNCTAJ: 55 puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cladribinum
 1.2. DC: Mavenclad 10 mg comprimate
 1.3 Cod ATC: L04AA40
 1.4 Data eliberării APP: 22 August 2017
 1.5. Deținătorul de APP: Merck Europe B.V, Olanda
 1.6. Tip DCI: nouă
 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimate
Concentrații	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 6 compr. (ambalaj tip portofel)
	Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 1 compr. (ambalaj tip portofel)
	Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-AI x 4 compr. (ambalaj tip portofel)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 6 compr.	64,797.72 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 6 compr.	10,799.62 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 1 compr.	10,858.66 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 1 compr.	10,858.66 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-AI x 4 compr.	43,222.1 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-AI x 4 compr.	10,805.525 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Mavenclad este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.	Doza cumulativă recomandată de MAVENCLAD este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală.	După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.



Alte informații din RCP Mavenclad:

criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu Mavenclad în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu Mavenclad în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze Mavenclad.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DC Mavenclad 10 mg comprimate, având indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul nefavorabil rambursării acordat la data de 19 septembrie 2018, **beneficiul terapeutic asociat terapiei cu Mavenclad** fiind considerat de către experții francezi ca fiind **insuficient** pentru a justifica rambursarea. Următoarele medicamente au fost considerate comparator pentru cladribinum: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab și ocrelizumab.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu în data de 6 decembrie 2017, raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Cladribinum având indicația menționată la punctul 1.9 (ta 493). Rezultatul evaluării tehnice a fost recomandarea de rambursare a medicamentului în două situații:

- evoluția severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive, caracterizată prin înregistrarea a cel puțin 2 recăderi în anul precedent și prezența a cel puțin unei leziuni identificate la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium la examenul RMN efectuat înainte de inițierea terapiei *sau*
- răspuns inadecvat la terapia cu medicamente modificate ale evoluției bolii, definit prin raportarea unei recăderi în anul precedent și existența dovezilor de activitate a sclerozei multiple recurent-remisive pe RMN.

La data evaluării tehnice, de către experții institutului britanic, erau rambursate următoarele terapii pentru scleroza multiplă recurentă: alemtuzumab, daclizumab, fingolimod și natalizumab. Evaluarea medicamentului cladribină s-a axat pe 2 categorii populaționale care asociau un indice de activitate al bolii foarte crescut, ca de exemplu:

- pacienți care prezentau o evoluție severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive;
- pacienți care nu au fost tratați optim pentru scleroza multiplă recurent-remisivă.

Rezultatele studiului Clarity analizat de către experții britanici au evidențiat că terapia cu cladribină determină reducerea ratei de recădere anuală și încetinește progresia dizabilității, comparativ cu placebo, pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă. Eficacitatea cladribinei evaluată în condiții „*real life*”, pentru cele 2 populații de pacienți nu a fost dovedită, însă cel mai probabil este superioară terapiei cu placebo.



Rezultatele analizei indirecte efectuate au fost considerate insuficiente pentru a demonstra că terapia cu cladribină este superioară sau inferioară altor opțiuni terapeutice recomandate în cazul celor 2 categorii de pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția la data de 12 februarie 2018 având nr. 1300/18 prezintă avizul favorabil rambursării pentru medicamentul cladribină având indicația menționată la punctul 1.9. Recomandarea de rambursare a fost acordată **restrictiv** pentru 2 categorii de pacienți:

- pacienți care prezentau o evoluție severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive, caracterizată prin înregistrarea a cel puțin 2 recăderi în anul precedent indiferent de administrarea unui tratament și prezența a cel puțin unei leziuni identificate la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium;
- pacienți netratați optim pentru scleroză multiplă recurent-remisivă, respectiv pacienți care prezintă una sau mai multe recăderi în anul precedent fiind tratați cu medicamente modificatoare ale evoluției bolii și care prezintă cel puțin o leziune la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium sau prin prezența a 9 leziuni la nivel T2.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Raportul de evaluare a medicamentului Cladribinum având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania, fiind datat 27.02.2018. Conform acestuia, nu a fost dovedit niciun beneficiu terapeutic adițional al terapiei cu cladribină, comparativ cu tratamentele rambursate, pentru niciunul dintre subgrupurile populaționale identificate.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul datat 17 mai 2018 publicat pe site-ul Comitetului Federal Comun privind rambursarea medicamentului cladribină, nu menționează nicio restricție față de RCP Mavenclad privind indicația sau alte recomandări incluse în RCP.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI cladribinum este compensat în 18 state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia. Nivelul de rambursare a medicamentului amintit în toate statele membre UE menționate a fost de 100%.



4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus drept comparatori pentru DCI Cladribinum, DCI Natalizumabum și DCI Teriflunomidum. Prin adresa nr 6204R/31.12.2019 Comisia de specialitate a validat drept comparator DCI Teriflunomidum.

Indicația pentru DC Aubagio DCI Teriflunomidum este „indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SM)”.

AUBAGIO 14 mg comprimate filmate este condiționat sub formă de cutie x 28 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **3456,74 lei**.

Conform RCP AUBAGIO, doza recomandată pentru teriflunomidă este de 14 mg, o dată pe zi, tratament cronic. Conform studiului clinic menționat în RCP, durata mediană totală a tratamentului de aproximativ 5 ani, durata maximă a tratamentului de aproximativ 8,5 ani.

Costul anual utilizând AUBAGIO este de **45.061,07 lei** (123,45 x 365).

Indicația pentru DC Cladribina DCI Mavenclad este „tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice”.

MAVENCLAD 10 mg comprimate este condiționat sub forma de cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-AI x 6 compr. (ambalaj tip portofel) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de **64797,72 lei**.

Conform, RCP doza cumulativă recomandată de MAVENCLAD este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală. După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Costul anual minim utilizând MAVENCLAD pentru un pacient este: **86.869,28 lei** (8 x 10,858.66).

Costul anual maxim utilizând MAVENCLAD pentru un pacient este: **217.173,20 lei** (10 x 2 x 10,858.66).

Costul anual pentru un pacient de 70 kg utilizând MAVENCLAD pentru un pacient este: **141.162,58 lei** (1,75mg/kg x 70 x 10,858.66).

Conform OMS 861/2014 definiția pentru calculul costurilor terapiei este:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic.

Comparând costurile celor două terapii se constată că administrarea de Mavenclad generează un **impact bugetar pozitiv** față de comparator.



6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS –Beneficiu terapeutic insuficient	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP	15
2.3. IQWIG / G-BA- rapoarte publicate cu aviz pozitiv fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI Cladribinum în statele membre ale UE – 18 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impactul bugetar pozitiv fata de comparator	0
TOTAL PUNCTAJ	55 de puncte

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Cladribinum nu întrunește punctajul de admitere** 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.*

Raport finalizat in data de: 24.02.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu