



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMABUM

**INDICAȚIA: TRATAMENTUL PSORIAZISULUI ÎN PLĂCI, MODERAT PÂNĂ LA SEVER, LA
PACIENȚII ADULȚI CARE AU PREZENTAT REZISTENȚĂ, CONTRAINDICAȚII SAU
INTOLERANȚĂ LA ALTE TERAPII SISTEMICE INCLIZÂND CICLOSPORINA, METOTREXATUL
SAU PUVA**

Data depunerii dosarului	04.10.2017
Număr dosar	31383

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ustekinumabum

1.2. DC: STELARA 45 mg soluție injectabilă

1.3 Cod ATC: L04AC05

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2009

1.5. Deținătorul APP: JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV – BELGIA reprezentată prin Johnson & Johnson România SRL

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	45 mg/0,5 ml
Calea de administrare	Injecție subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon x 0,5 ml soluție injectabilă

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	12592,12 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	12592,12 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Doza zilnică medie (DDD)*	Durata medie a tratamentului conform RCP
Stelara este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A)	<ul style="list-style-type: none">doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.pentru pacienții cu o greutate corporală > 100 kg, doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg administrată 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni	0,54 mg	Tratament cronic. La pacienții care nu au răspuns după 28 de săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.



* conform OMS https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AC05

- **Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani):** Nu este necesară ajustarea dozei.
- **Insuficiență renală/insuficiență hepatică:** Stelara nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.
- **Copii și adolescenți:** Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA la copii și adolescenți cu psoriazis cu vârsta mai mică de 12 ani.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Stelara a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 13 Mai 2009.

Comitetul a concluzionat că:

- Beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de STELARA 45 mg soluție injectabilă este substanțial/importan.
- STELARA 45 mg soluție injectabilă a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) comparativ cu Enbrel, pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la cel puțin 2 terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul și fototerapia.
- Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru utilizarea în spital și pentru includerea Stelara în sistemul de compensare. Prescriptorii sunt medici specialiști dermatologi.

Strategia terapeutică

- Strategia actuală de tratament este "rotația" între diferite alternative dependent de caracteristicile pacientului și ale patologiei, extinderea leziunilor, istoric, efecte nedorite și cumularea dozelor.
- Terapia de primă linie este topică și cuprinde următoarele opțiuni:
 - corticosteroizi topici,
 - analogi ai vitaminei D3,
 - retinoizi (derivați ai vitaminei A),
 - antraline și keratolitice, singure sau în combinație sau în asocieră cu tratamente sistemice.
- Terapia sistemică se utilizează în forme moderate și severe de psoriazis:
 - fototerapie,
 - retinoizi (uneori în asocieră cu fototerapia),
 - metotrexat,
 - ciclosporina,
 - terapie biologică- anti-TNFalfa : etanercept, infliximab, adalimumab.
- Răspunsul la fototerapie UVA sau UVB ,condițiile de administrare (frecvența, echipamentul) și toxicitatea cumulativă limitează accesul și utilizarea pe termen lung (risc de neoplasm cutanat în special cu terapia cu puva).
- Retinoizii sunt mai puțin eficienți dacă sunt utilizați în monoterapie decât în combinație cu fototerapia. Această combinație este utilizată în forme difuze de psoriazis.



- Metotrexatul, în ciuda efectelor secundare hepatice, este considerat, conform experților, tratamentul de referință pentru formele severe de psoriazis.
- Ciclosporina este de asemenea utilizată în forme severe de psoriazis.
- Terapia biologică: etanercept, infliximab, adalimumab, este recomandată în formele severe de psoriazis în plăci, în cazul eșecului, contraindicației sau intoleranței la cel puțin două tratamente sistemice cu ciclosporină, metotrexat și fototerapie.

Analiza datelor clinice

Analiza eficacității și siguranței DCI Ustekinumab a fost realizată în baza datelor obținute din :

- două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo (PHOENIX 1 și 2), la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică
- un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ (ACCEPT), care a comparat ustekinumab 45 sau 90 mg (2 injecții subcutanate la intervale de 4 săptămâni, apoi 1 injecție la fiecare 12 săptămâni) și etanercept 50 mg (2 injecții subcutanate pe săptămână) la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la alte tratamente sistemice-ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți, 255 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 45 mg, 256 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 90 mg și 255 de pacienți au fost distribuiți în grupul placebo. 95% dintre pacienți au primit anterior tratamente topice, 65% din cazuri fototerapia, 55% din cazuri tratament sistemic convențional și în 50% din cazuri tratament biologic.

Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu cel puțin 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la fiecare 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor inițial când au suferit o pierdere de cel puțin 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40. Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți, 409 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 45 mg, 411 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 90 mg și 410 de pacienți au fost distribuiți în grupul placebo. 95% dintre pacienți au primit anterior tratamente topice, 67% din cazuri fototerapia, 55% din cazuri tratament sistemic convențional și în 38 % din cazuri tratament biologic.

Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16. Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost, în general, similare la momentul inițial pentru toate grupurile de tratament în studiile 1 și 2.

Obiectivul principal urmărit în aceste studii clinice a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12.



Obiectivele secundare urmărite în studiile clinice PHOENIX 1 și 2 au fost procentul de pacienți care a obținut un răspuns PGA (Evaluarea globală a medicului) 0 sau 1 și ameliorarea calității vieții- Scor DLQI (Indice Dermatologic al Calității Vieții), în săptămâna 12.

După primele 12 săptămâni de tratament, ustekinumab s-a dovedit superior față de placebo pentru criteriile PASI 75 și PGA în S12 în ambele studii PHOENIX 1 și 2:

- 67,1% pacienți tratați cu ustekinumab 45mg și 66,4% pacienți tratați cu ustekinumab 90 mg vs. 3,1% tratați cu placebo au avut indice PASI 75 în S12 în studiul PHOENIX 1 ($p < 0,001$),
- 60,4% pacienți tratați cu ustekinumab 45mg și 61,7% pacienți tratați cu ustekinumab 90 mg vs 3,9% tratați cu placebo au prezentat scor PGA 0 sau 1 în S12 în studiul PHOENIX 1 ($p < 0,0001$),
- 66,7% pacienți tratați cu ustekinumab 45mg și 75,7 % pacienți tratați cu ustekinumab 90 mg vs. 3,7 % tratați cu placebo au avut indice PASI 75 în S12 în studiul PHOENIX 2 ($p < 0,001$),
- 68% pacienți tratați cu ustekinumab 45mg și 73,5% pacienți tratați cu ustekinumab 90 mg vs 4,9% tratați cu placebo au prezentat scor PGA 0 sau 1 în S12 în studiul PHOENIX 2 ($p < 0,0001$).

În Studiul 1 pentru Psoriazis, în săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în DLQI (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 12, care au au fost menținute până în săptămâna 24.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți, 209 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 45 mg, 347 de pacienți au fost distribuiți în grupul ustekinumab 90 mg și 347 de pacienți au fost distribuiți în grupul etanercept 50 mg. 97% dintre pacienți au primit anterior tratamente topice, 28% din cazuri fototerapia, 39% din cazuri metotrexat, 14% din cazuri ciclosporină și în 22 % din cazuri tratament biologic.

La sfârșitul primelor 12 săptămâni de tratament, ustekinumab 45 mg și 90 mg s-a dovedit superior față de etanercept 50 mg în ceea ce privește respondenții PASI 75 în S12: 57% etanercept versus 67,5% ustekinumab 45 mg ($p = 0,012$) și 74% ustekinumab 90 mg, ($p < 0,001$). Ustekinumab 45 mg sau 90 mg s-a dovedit, de asemenea, superior față de etanercept 50 mg pentru criteriile PGA (scor 0 sau 1) și PASI 90 (obiective secundare).

Cele mai frecvente reacții adverse observate au fost infecțiile tractului respirator superior, rinofaringita, artralgiile și cefaleea. Profilul de siguranță al ustekinumab a fost similar cu cel al etanerceptului, exceptând reacțiile la locul injectării (eritem cutanat și edem), mai frecvente în cazul etanerceptului.

Terapia biologică a fost asociată cu creșterea riscului de afecțiuni maligne și de infecții. În studii, incidența infecțiilor grave și tumorilor maligne cutanate și non-cutanate nu au fost diferite între Ustekinumab, Etanercept și placebo. Sunt necesare date pe termen lung în vederea evaluării riscului potențial carcinogen al ustekinumabului.

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la <2 % dintre pacienți.

Aproximativ 5% dintre pacienții tratați cu ustekinumab au dezvoltat anticorpi anti-ustekinumab, de obicei în concentrații scăzute.

Stelara a fost reevaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS în conformitate cu articolul R163-12 din Codul de securitate socială după prezentarea datelor clinice noi (urmărirea pacientului pe termen lung), iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 22 iunie 2011.

În urma evaluării noile date prezentate, Comitetul de experți și-a menținut decizia anterioară, din 13 mai 2009: beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de STELARA 45 mg soluție injectabilă este substanțial pentru pacienții adulți



cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la cel puțin 2 terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul și fototerapia.

2.2. NICE

Stelara a fost evaluată de către National Institute for Health and Care Excellence, iar raportul a fost publicat în data de 23 septembrie 2009.

În raportul NICE TA 180 medicamentul ustekinumabum este recomandat de Institutul Britanic pentru Excelență Clinică, ca opțiune terapeutică în tratamentul adulților cu psoriazis în plăci cu următoarele restricții:

- patologia este severă și definită printr-un scor PASI ≥ 10 și un index privind calitatea vieții DLQI >10 ,
- nu s-a înregistrat răspuns la terapia convențională (ciclosporină, metotrexat și PUVA) sau dacă pacientul nu tolerează sau prezintă contraindicații la aceste tratamente.

La pacienții care nu au răspuns după 16 de săptămâni de tratament cu ustekinumab trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Un răspuns adecvat este definit ca:

- o reducere cu 75% a scorului PASI (PASI 75) față de momentul inițierii tratamentului, sau
- o reducere cu 50% a scorului PASI (PASI 50) și o scădere cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițierii tratamentului.

Dacă se utilizează DLQI, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare orice dizabilități fizice, senzoriale sau de învățare sau dificultăți de comunicare care ar putea influența răspunsurile la DLQI și să facă ajustările pe care le consideră corespunzătoare.

Ustekinumab a fost primul reprezentant al unei clase noi terapeutice – inhibitori de interleukină - evaluat de către NICE pentru tratamentul pacienților cu psoriazis la care se impune terapie sistemică.

Experții evaluatori menționează că datorită mecanismului de acțiune al ustekinumabului care este diferit de al altor tratamente biologice (antagonisti-TNFalfa), acesta ar putea fi considerat o opțiune terapeutică pentru tratamentul psoriazisului.

Comitetul a concluzionat că modalitatea de administrare mai puțin frecventă a ustekinumabului, ar permite administrarea acestuia în timpul vizitelor clinice de rutină și ar putea să contribuie la o complianță mai bună a pacienților.

Eficacitatea clinică a fost analizată în baza dovezilor din 3 studii clinice randomizate, prezentate anterior în raport, care au fost admise de experți, fiind considerate relevante. Totuși, s-a observat că doza de etanercept administrată în cadrul studiului comparativ a fost diferită de doza recomandată în TA103.

Pacienții înrolați în aceste studii au fost considerați reprezentativi pentru bolnavii cu psoriazis din NHS care ar fi luați în considerare pentru tratamentul biologic.

Comitetul Experților Evaluatori a concluzionat în urma analizei datelor clinice că ustekinumabum este superior clinic comparativ cu placebo și etanercept pentru toate rezultatele primare și secundare, la persoanele cu psoriazis moderat până la sever. Procentajul pacienților cu cel puțin un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 în grupul cu ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg și placebo a fost de 67%, 66% și respectiv 3% în studiul PHOENIX-1 ($p < 0,001$ pentru ambele doze de ustekinumab comparativ cu placebo) și 67%, 76% și respectiv 4% în studiul PHOENIX-2 ($p < 0,001$). În studiul ACCEPT, procentajele pacienților cu cel puțin un răspuns PASI 75 în săptămâna 12 în grupul cu ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg și etanercept au fost de 68%, respectiv 74% și, respectiv, 57% ($p = 0,0121$ pentru ustekinumab 45 mg și $p < 0,001$ pentru ustekinumab 90 mg comparativ cu etanercept).

Pentru obiectivele secundare înregistrate în RCT, cum ar fi scorul global al medicului (PGA), scorul DLQI, grupurile de ustekinumab au prezentat îmbunătățiri semnificative statistic comparativ cu grupurile placebo. În studiul



PHOENIX-1, modificarea medie a scorului DLQI în săptămâna 12 a fost -8,0 pentru ustekinumab 45 mg, -8,7 pentru ustekinumab 90 mg și -0,6 pentru placebo ($p < 0,001$ față de placebo pentru ambele doze de ustekinumab). În studiul PHOENIX-2, valorile au fost -9,3, -10,0 și, respectiv, -0,5 ($p < 0,001$ față de placebo pentru ambele doze de ustekinumab). Datele DLQI nu au fost colectate în studiul ACCEPT.

Datele din studiile clinice au sugerat că 90 mg este o doză mai eficientă de ustekinumab decât 45 mg pentru pacienții care cântăresc mai mult de 100 kg. De exemplu, în studiul PHOENIX-1, 69% dintre pacienții cu greutate mai mare de 100 kg care au primit ustekinumab 90 mg au obținut un răspuns PASI 75 la 12 săptămâni, comparativ cu 54% dintre cei care au primit ustekinumab 45 mg. În studiul PHOENIX-2, valorile au fost de 71% și 49%, respectiv.

Comitetul de experți a considerat că nu există dovezi suficiente pentru a putea formula recomandări specifice privind utilizarea Ustekinumabului în cazul pacienților a căror boală nu a răspuns la un tratament biologic anterior. Datele privind eficacitatea terapiei biologice, inclusiv ustekinumab, pentru tratamentul secvențial al psoriazisului sever ar putea fi o parte importantă a evaluărilor viitoare.

Comitetul a ținut cont de incertitudinile datelor privind resursele și costurile și de potențiale limitări metodologice ale comparației tratamentului mixt. Comitetul a considerat că ar fi utilă revizuirea tuturor terapierilor biologice pentru psoriazis. De asemenea, Comisia a observat că colectarea datelor, așa cum este descrisă în recomandările sale pentru cercetări viitoare, ar contribui la luarea deciziilor în evaluările viitoare. S-a concluzionat că, în comparația dintre ustekinumab și alte terapii biologice, ICER a depins de diferențele mici în ceea ce privește costurile și beneficiile, care au fost supuse incertitudinii.

Comitetul Experților Evaluatori a concluzionat că ustekinumab ar trebui să fie recomandat ca opțiune de tratament pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci forme severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice.

2.3. SMC

Stelara a fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (572/09) a fost publicat în data de 15 Ianuarie 2010.

Stelara este acceptată pentru utilizarea restricționată în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A). Semnificativ mai mulți pacienți tratați cu ustekinumab au atins răspunsul PASI 75 în săptămâna 12 față de valoarea inițială, comparativ cu pacienții tratați cu un antagonist TNF-alfa.

Continuarea tratamentului este recomandată doar la pacienții care au îndeplinit criteriul de răspuns terapeutic PASI 75 la evaluarea de la 16 săptămâni după inițiere.

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

Date privind eficacitatea comparativă

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k umanizat care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23 și este primul medicament care vizează în mod specific această cale. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând subunitatea p40 să se lege de



receptorul proteic IL-12R β 1 exprimat pe suprafața celulelor imune , întrerupând astfel astfel diferențierea, expansiunea clonală și cascada inflamatorie.

Dovezile principale provin din 3 studii clinice, prezentate anterior în raport: un studiu clinic controlat activ de 12 săptămâni și 2 studii clinice controlate placebo de 76 săptămâni și 52 de săptămâni, la pacienții cu psoriazis moderat până la sever.

Un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ (ACCEPT) , a înrolat pacienți adulți cu un diagnostic de psoriazis în plăci ≥ 6 luni, cu un indice PASI ≥ 12 și aria de suprafață a corpului afectată (BSA) $\geq 10\%$, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la alte tratamente sistemice-ciclosporină, MTX sau PUVA. După o perioadă de screening, 903 pacienți au fost randomizați pentru a primi subcutanată ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg (în săptămânile 0 și 4) sau etanercept 50 mg de două ori pe săptămână până în săptămâna 12.

Obiectivul primar de evaluare, proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12 a fost realizat la mai mulți pacienți tratați cu ustekinumab 45 mg și 90 mg (68% și 74%) decât cu etanercept (57%). În cazul obiectivelor secundare, tratamentul cu oricare dintre doze de ustekinumab a produs, de asemenea, îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește scorurile PGA și PASI 90 în comparație cu etanercept.

Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în studiul comparativ ACCEPT

	Ustekinumab 45 mg (săpt 0 și 4)	Ustekinumab 90 mg (săpt 0 și 4)	Etanercept 50 mg de 2 ori pe săptămână
Numărul de pacienți randomizați	209	347	347
Obiectiv primar scor PASI 75 raspuns % (n)	68% (141)	74%(256)	57%(197)
Obiective secundare Scor PGA raspuns % (n)	65%(136)*	71%(245)*	49%(170)
Scor PASI 90 raspuns % (n)	36% (76)*	45% (155)*	23% (80)

*-diferență semnificativă față de etanercept, PGA -Evaluarea globala a medicului ; PASI- Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului.

Două studii similare, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu aproape aceleași criterii de includere ca și studiul activ controlat, inițial au randomizat 766 și 1,230 pacienții în mod egal să primească ustekinumab subcutanat 45 mg sau 90 mg (în săptămânile 0 și 4 și la fiecare 12 săptămâni după aceea) sau placebo în săptămânile 0 și 4.

Obiectivul primar al răspunsului PASI 75 în săptămâna 12 a fost îndeplinit în ambele studii controlate placebo: ustekinumab 45 mg (67% și 67%), ustekinumab 90 mg (66% și 76%) și placebo (3% și 4%), respectiv pentru primul și al doilea studiu. 85% dintre pacienții re-randomizați la placebo care au reluat regimul de tratament original cu ustekinumab, după pierderea a 50% din răspunsul PASI, și-au recăpătat răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reluarea tratamentului.

În ambele studii controlate placebo, ustekinumab comparativ cu placebo, a produs îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește criteriile PGA (scor 0 sau 1) ,PASI 90 și PASI 50. Îmbunătățirea semnificativă a calității vieții, evaluată prin DLQI, a fost demonstrată la pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab încă prima lună de tratament în ambele studii și a fost susținută timp de aproximativ șase luni.



Date privind siguranța comparativă

Evenimentele adverse raportate au fost similare între grupuri, în studiul comparativ de 12 săptămâni. Proporția pacienților care au prezentat evenimente adverse în grupurile ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg și etanercept 50 mg a fost 66%, 68% și respectiv 69%, iar evenimentele adverse grave au fost de 1,9%, 1,2% și 1,2%. Evenimentele adverse au condus la întreruperea tratamentului la 1,9% și 1,2% dintre pacienții din grupul ustekinumab 45 mg și, respectiv, ustekinumab 90 mg comparativ cu 2,3% dintre pacienții tratați cu etanercept.

Eritemul la locul de injectare a fost cel mai frecvent raportat eveniment din grupul etanercept și a apărut mai frecvent decât în grupurile combinate de ustekinumab (15% față de 0,7% respectiv). Aceasta se poate datora și administrării mai frecvent a etanerceptului (de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni) în comparație cu ustekinumab (două injecții de pacient pe durata studiului).

Proporția infecțiilor raportate au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei tratați cu etanercept. Nu au fost raportate cazuri de tuberculoză activă.

Au existat 4 cazuri de neoplazii în grupurile cu ustekinumab: 3 afecțiuni maligne (2 cutanate, 1 sistemic) în grupul de 45 mg și 1 afecțiune malignă (cutanată) în grupul de 90 mg. Unul dintre acestea (un neoplasm cutanat) a fost considerat a fi posibil legat de medicamentul din studiu. Nu au fost raportate cazuri de neoplazii în grupul etanercept.

Datele privind siguranța pe termen lung sunt limitate.

Date privind eficacitatea clinică

În singurul studiu comparativ, ustekinumab s-a dovedit superior față de etanercept în ceea ce privește obiectivele principale. Acest studiu a fost diferit de practica scoțiană, doza de etanercept administrată în studio a fost de 50 mg de două ori pe săptămână, dublu față de doza recomandată pentru utilizare în Scoția. Doar 53% pacienți din primul studiu și 61% pacienți din al doilea studiu controlat placebo au fost non-responsivi, au avut intoleranță sau o contraindicație la alte terapii sistemice și prin urmare, corespund populației de pacienți vizate. Toate cele trei studii au înrolat o proporția mai mare de pacienți de sex masculin, o diferență neîntâlnită la pacienții cu psoriazis.

Din analiza răspunsului în funcție de doză și greutatea corporală, în cazul în care greutatea pacientului este de peste 100 kg este necesară optimizarea dozei și utilizarea unei doze mai mari (90 mg) de ustekinumab.

Siguranța și eficacitatea pe termen lung a ustekinumabului sunt încă necunoscute. În cazul unui eveniment advers semnificativ, timpul de înjumătățire prelungit al produsului este un potențial dezavantaj. Efectele farmacodinamice ale ustekinumab sunt ireversibile până la scăderea concentrației plasmatice a acestuia, care poate dura câteva luni.

Ustekinumabul are avantajul unei administrări mai puțin frecvente decât antagoniștii TNF-alfa.

Informații din ghiduri clinice și protocoale

Conform recomandărilor ghidului publicat în anul 2009 de Asociația Britanică de Dermatologie privind utilizarea terapierilor biologice în tratamentul psoriazisului, ustekinumabul este rezervat pentru utilizarea la pacienții cu psoriazis sever care îndeplinesc criteriile de severitate ale bolii și la care terapia anti-TNF-alfa a eșuat sau este contraindicată.

În ghidul NICE publicat în anul 2006 se precizează că Etanercept reprezintă o opțiune în tratamentul adulților cu psoriazis.

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



2.4. IQWIG/G-BA

Nu este publicat raportul de evaluare pentru medicamentul Ustekinumabum. Acesta este compensat în Germania.

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

Ghidul European S3 pentru tratamentul sistemic în psoriasis, actualizat în anul 2015, editat de Societatea Europeană de Dermatologie, Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie și Consiliul Internațional pentru Psoriazis 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 80 mg în prima săptămână și se continuă cu 40mg la 2 săptămâni,
 - 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 ≤ 100 kg și 90mg la cei de peste 100 kg.

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

În literatura de specialitate, terapiile biologice cu acțiune la țintă IL-23 și IL-17 recomandate pentru pacienții diagnosticați cu psoriazis în plăci, moderat până la sever sunt:

- ◆ terapii cu acțiune pe subunitatea P40 a IL-12 și IL-23
 - ✓ ustekinumab
 - ✓ briakinumab
- ◆ terapii cu acțiune pe subunitatea P19 a IL-23
 - ✓ tildrakizumab
 - ✓ BI-655066 (anticorp monoclonal)
 - ✓ guselkumab
- ◆ terapii cu acțiune asupra IL-17
 - ✓ secukinumab
 - ✓ ixekizumab
- ◆ terapii cu acțiune asupra IL-17RA
 - ✓ brodalumab.

4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus ixekizumabul drept comparator relevant, conform OMS 861/2014 actualizat.

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

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului psoriazisului, comparatorul ales de solicitant este ixekizumabum. 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 C1 (tratament ambulatoriu), G31f Psoriazis cronic sever (plăci).

Ixekizumabum respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 privind definiția comparatorului.

Calculul costului terapiei cu DCI USTEKINUMABUM (DC STELARA)

Ustekinumabum (DC STELARA)

Stelara 45mg/0,5ml (Janssen Cilag International NV-Belgia) este comercializat în cutii cu un flacon x 0,5 ml soluție injectabilă care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 12592,12 lei.

Conform RCP-ului, în psoriazis în plăci posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

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



Conform RCP, costul anual al terapiei unui singur pacient cu produsul având DCI Ustekinumabum este de 62960,6 lei/an (12592,12 lei x2 flacoane în primele 5 săptămâni + 12592,12 lei x 3 flacoane-3 cicluri a câte un flacon fiecare la 12 săptămâni=12592,12 lei x 5 doze/an).

IXEKIZUMABUM (DC TALTZ)

Taltz 80 mg (Elli Lilly and BV- Olanda) este comercializat în cutii cu un stilou injector preumplut care au un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4187,99 lei.

Conform RCP, în tratamentul psoriazis în plăci, doza recomandată de ixekizumab este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.

Având în vedere că pentru Taltz 80 mg numerotarea săptămânilor propusa în RCP începe cu Săptămâna 0, perioada de inducție este de 13 săptămâni (săptămânile 0-12 inclusiv), iar perioada de menținere este de 39 săptămâni. În consecință, pe parcursul primului an de tratament în perioada de inducție se administrează un număr de 8 doze, iar în perioada de menținere se administrează un număr de 9 doze, rezultând un număr total de 17 doze pe an.

Costul anual al terapiei cu *Taltz (80 mg)* este de 71195,83 lei (4187,99 lei x 2 + 4187,99 lei x 6 + 4187,99 lei x 7 = 4187,99 x 17 doze/an).

Din compararea costurilor celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că ustekinumabum generează cheltuieli bugetare mai mici (cu 11,56%) comparativ cu ixekizumabum, având deci impact bugetar negativ față de acest comparator.

5 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Ustekinumabum, este rambursat în 25 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia.

6. PUNCTAJ

Comparativ cu Ixekizumab

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1 –beneficiu major/important	15	30
1.2. NICE/SMC – recomandare cu restricții comparativ cu RCP	15	
1.3. IQWIG/G-BA- nu există raport de evaluare publicat	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 25 țări	25	25
3. Costurile terapiei – impact bugetar negativ față de Ixekizumab	30	30
TOTAL PUNCTAJ		85 puncte



7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Ustekinumabum 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.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ustekinumabum pentru indicația: „ *tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A),,*”.

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