



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Certolizumab pegol

INDICAȚIE:

- ❖ **în asociere cu metotrexat, pentru tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat**
- ❖ **poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată**

Data depunerii dosarului	03.07.2017
Numărul dosarului	3523

PUNCTAJ: 85





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Certolizumab pegol
1.2. DC: Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3. Cod ATC: L04AB05
1.4. Data eliberării APP: 01.10.2017
1.5. Deținătorul de APP: UCB Pharma S.A., Belgia
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	200 mg
Calea de administrare	subcutanat
Mărimea ambalajului	cutie x 2 seringi preumplute din sticlă cu piston a 1 ml + 2 tamponane cu alcool

- 1.8. Preț conform CaNaMed ediția din martie 2017, actualizat, ce include amendamentul din 01 februarie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3332.88 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1666.44 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Cimzia [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Cimzia, în asociere cu MTX, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat.</p> <p>Cimzia poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată.</p>	<p><u>Doza de încărcare</u> Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4. Tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.</p> <p><u>Doza de întreținere</u> După doza inițială, doza de întreținere recomandată pentru Cimzia la pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia.</p>	<p>Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată atent în cazul pacienților la care nu s-a evidențiat un beneficiu terapeutic pe parcursul primelor 12 săptămâni de tratament.</p>



Doza uitată: Pacienții care uită o doză trebuie să fie sfătuiți să injecteze următoarea doză de Cimzia de îndată ce își reamintesc și apoi să continue injectarea dozelor ulterioare, așa cum au fost instruiți.

Grupe speciale de pacienți:

- ✓ Copii și adolescenți (< 18 ani): Siguranța și eficacitatea Cimzia la copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost încă stabilită. Nu există date disponibile.
- ✓ Pacienți vârstnici (≥ 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei. Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat niciun efect al vârstei.
- ✓ Insuficiență hepatică și renală: Cimzia nu a fost studiat în cazul acestor grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări privind doza.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic – HAS

Medicamentul cu DCI Certolizumab pegol indicat la pacienții adulți diagnosticați cu artrită psoriazică activă a fost evaluat de autoritatea competentă din Franța în vederea stabilirii nivelului de rambursare. În acest context, pe site-ul instituției franceze, au fost publicate 3 rapoarte de evaluare tehnică. Ultimul raport de evaluare a fost publicat în data de 6 iulie 2016 [2,3,4].

Certolizumab pegol reprezintă al cincilea medicament cu acțiune anti-TNF α , indicat în artrita psoriazică, evaluat de către Comisia de Transparență. Comisia a finalizat prima evaluare a medicamentului amintit la 1 octombrie 2014 și a acordat: un beneficiu terapeutic moderat, având în vedere nivelul scăzut al dovezilor privind eficacitatea și un beneficiu terapeutic adițional de nivel 5, prin raportare la alte medicamente anti-TNF recomandate în tratamentul artritei psoriazice active după eșecul terapiei cu medicamente modificatoare de boală (DMARDs).

Dovezile prezentate în primul raport tehnic au provenit dintr-un studiu care a cuprins mai multe faze de tratament, studiul cu protocol PsA001 (sau RAPID-PsA):

- ✓ în prima fază cu durata de 24 săptămâni, medicația a fost administrată în regim dublu-orb, braț de control placebo;
- ✓ în a doua fază, cu durata de 48 de săptămâni, medicația a fost administrată în regim orb;
- ✓ în a treia fază, cu durata de 216 săptămâni, medicația a fost administrată în regim deschis.

Rezultatele fazei a treia nu au fost disponibile la momentul primei evaluări. Comisia de Transparență a precizat în raportul de evaluare publicat în 2014, că „sunt așteptate datele finale ale studiului PsA001, raportul final fiind planificat pentru a doua jumătate a anului 2016”.

Rezultatele obținute la 96 de săptămâni în studiul PsA001 au fost prezentate de solicitant și au fost descrise în cel de-al doilea raport de evaluare publicat la data de 7 aprilie 2016.

Date de eficacitate și siguranță prezentate în primul și în cel de-al doilea raport de evaluare

➤ **Eficacitate**

Studiul PsA001 de faza III, analizat de experții francezi, a comparat două regimuri de administrare a medicamentului certolizumab pegol, sub aspectul eficacității și siguranței. Eficacitatea a fost evaluată sub aspectul ameliorării semnelor și simptomelor determinate de artrita psoriazică activă la pacienții adulți și al inhibării progresiei deteriorării structurale a articulațiilor. Studiul a inclus 409 pacienți, care au fost randomizați în 3 grupuri:



- Grupul 1: tratamentul administrat a fost reprezentat de certolizumab pegol în doză de 200 mg la fiecare 2 săptămâni; nr. de pacienți incluși: 138
- Grupul 2: tratamentul administrat a fost reprezentat de certolizumab pegol în doză de 400 mg la fiecare 4 săptămâni; nr. de pacienți incluși: 135
- Grupul 3: tratamentul administrat a fost reprezentat de placebo; nr. de pacienți incluși: 136.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți adulți cu artrită psoriazică activă timp de cel puțin 6 luni, diagnostic stabilit în conformitate cu criteriile CASPAR (criteriile de clasificare pentru artrita psoriazică)
 - pacienți adulți cu poliartrită activă (definită prin prezența a ≥ 3 articulații dureroase, a ≥ 3 articulații inflamate și prin prezența unuia dintre următoarele două criterii: rata sedimentării eritrocitelor ≥ 28 mm/oră sau CRP > limita superioară a valorilor normale,
 - pacienți adulți cu leziuni cutanate determinate de psoriazis activ sau cu antecedente documentate de psoriazis;
 - pacienți adulți care au prezentat eșec terapeutic în urma administrării a cel puțin unui tratament standard.
- Protocolul de studiu a prevăzut includerea pacienților care au primit anterior înrolării în studiu terapie convențională (30-70%) dar și a celor care au primit în prealabil medicamente anti-TNF α (40%).

Criteriile de non-includere în studiu au fost:

- pacienți care au fost tratați anterior cu mai mult de un antagonist TNF α pentru artrita psoriazică sau psoriazis sau care au prezentat eșec la terapia cu anti-TNF α
- pacienți care au fost diagnosticați cu altă afecțiune din spectrul artritelor inflamatorii sau care au un diagnostic cunoscut de fibromialgie,
- pacienți cu infecții active, antecedente de infecții cronice sau recurente, cu un risc crescut de infecție sau care au fost vaccinați recent.

Criteriile de evaluare a obiectivelor principale au fost:

- răspunsul terapeutic definit conform criteriilor ACR 20 (stabilite de Colegiul American de Reumatologie) determinat la 12 săptămâni de la inițierea medicației de studiu
- variația scorului Sharp Total modificat, de la valorile inițiale la 24 de săptămâni.

Dintre cei 409 pacienți randomizați, 40 (9,8%) au întrerupt tratamentul înainte de încheierea celor 24 de săptămâni de terapie.

Dintre pacienții care au prezentat un răspuns ACR 20 în săptămâna 12 de tratament:

- 58,0% au provenit din primul grup
- 51,9% au provenit din grupul al doilea
- 24,3% au provenit din grupul al treilea,

fiind raportată o diferență absolută de 33,7% între primul grup de tratament și al treilea și respectiv de 27,6% între cel de-al doilea grup și cel de-al treilea grup de tratament ($p < 0,001$).



Inhibarea progresiei afectării structurale a fost evaluată radiologic și exprimată ca modificare a scorului Sharp Total modificat (SSTm). Rezultatele obținute în săptămâna 24, raportate la valorile inițiale, au relevat că progresia afectării structurale raportată în grupurile tratate cu certolizumab pegol a fost mai mică comparativ cu progresia structurală constatată în grupul în care s-a administrat placebo (0,06 versus 0,28, existând o diferență de -0,22 (IC 95% [-0,38; -0,06], $p = 0,007$).

Între grupul tratat cu certolizumab pegol în doză de 200 mg la fiecare 2 săptămâni și grupul tratat cu placebo diferența a fost semnificativă statistic (-0,27, 95% CI [-0,5, -0,1], $p = 0,004$), în timp ce, între grupul care a primit certolizumab pegol în doză de 400 mg la fiecare 4 săptămâni și grupul tratat cu placebo, diferența a fost de -0,17, valoare ne semnificativă statistic.

Începând cu săptămâna 16 sau cu săptămâna 24 (în funcție de progresia înregistrată a bolii), pacienții din grupul placebo au fost tratați cu certolizumab pegol. Rezultatele studiului au arătat că 59 de pacienți din grupul placebo au primit certolizumab pegol în săptămâna 16 și respectiv 61 de pacienți în săptămâna 24.

Referitor la valorile scorului Sharp Total modificat obținute la 48 de săptămâni, rezultatele studiului au arătat că nu există nicio diferență semnificativă statistic între grupurile tratate cu certolizumab pegol și grupul care a primit placebo. Datele obținute în săptămâna 48 pentru grupul placebo au fost extrapolate din două înregistrări disponibile între săptămâna 12 și săptămâna 24, deoarece din săptămâna 24 niciun pacient nu a mai primit medicamente fără substanță activă.

Experții francezi au subliniat că este regretabilă absența unui studiu comparativ între medicamentul certolizumab pegol și un medicament din clasa anti-TNF α și au apreciat că există un nivel scăzut de dovezi pentru demonstrarea inhibării distrugerii articulare.

Rezultatele obținute la 96 de săptămâni

➤ *Rezultatele răspunsului ACR (semne și simptome clinice)*

Dintre cei 409 pacienți randomizați, 318 (77,7%) au finalizat studiul în săptămâna 96:

- 159 de pacienți au provenit din grupul tratat cu 200 mg de certolizumab pegol la 2 săptămâni (incluzând 47 de pacienți din grupul placebo)
- 159 de pacienți au provenit din grupul tratat cu 400 mg de certolizumab pegol la 4 săptămâni (inclusiv 53 în grupul placebo inițial).

Procentul de pacienți randomizați inițial la grupurile de tratament cu certolizumab pegol care au prezentat un răspuns ACR 20 în săptămâna 96 a fost de 64,1% (175/273). Dintre respondenți, 68,8% (95/138) au provenit din grupul de tratament cu certolizumab pegol administrat în doză de 200 mg la 2 săptămâni, iar 59,3% (80/135) au provenit din grupul de tratament cu certolizumab pegol administrat în doză de 400 mg la 4 săptămâni.

Procentul pacienților cu răspuns ACR 50 și ACR 70 în săptămâna 96 a fost de 49,8% (136/273) și respectiv, 34,8% (95/273) în grupurile tratate cu certolizumab pegol.



➤ **Rezultatele privind scorul Sharp Total modificat**

Monitorizarea deschisă a datelor privind eficacitatea medicamentului testat în privința impactului asupra deteriorării structurale a fost inclusă în protocol.

Datele colectate în săptămâna 216 nu au fost disponibile la momentul evaluării.

Rezultatele obținute în populația inițial randomizată la unul din grupurile de tratament cu certolizumab pegol

Un număr de 256 de pacienți aveau radiografiile evaluabile în săptămânile 24 (241 de pacienți), 48 și 96 (220 de pacienți evaluabili). Variația mediană a scorului Sharp Total modificat a fost de 0,09 (95% CI [0,00, 0,18]) în săptămâna 24, respectiv de 0,11 (95% CI [-0,01; 0,23]) în săptămâna 48 și 0,14 (95% CI [-0,04, 0,33]) în săptămâna 96.

În săptămâna 96, variația mediană a scorului Sharp Total modificat a fost de 0,19 (95% CI [-0,08, 0,46]) în grupul tratat cu certolizumab pegol în doză de 400 mg la fiecare 4 săptămâni și respectiv de 0,10 (CI 95% [-0,16, 0,36]) în grupul tratat cu certolizumab pegol în doză de 200 mg la fiecare 2 săptămâni.

Procentul pacienților raportat în săptămâna 96, care nu au prezentat progresie radiologică a fost de 87,2% (variația scorului Sharp Total modificat $\leq 0,5$) și respectiv de 74,3% (variația scorului Sharp Total modificat ≤ 0), în conformitate cu definiția menționată în protocolul de studiu.

Rezultatele obținute în populația inițial randomizată la grupul placebo

În săptămâna 96, din 104 pacienți randomizați în grupul placebo care au avut radiografiile evaluabile:

- ✓ 51 de pacienți au fost tratați cu placebo până în săptămâna 16 și
- ✓ 53 de pacienți au fost tratați cu placebo până în săptămâna 24

Variația mediană a scorului Sharp Total modificat, în perioada cuprinsă între începutul randomizării la unul din grupurile de tratament cu certolizumab pegol și până în săptămâna 96, a fost -0,08 (CI 95% [-0,42, 0,27] pentru pacienții randomizați la placebo și tratați până în săptămâna 16 (nr. de pacienți = 51) și respectiv 0,04 (95% CI [-0,30; 0,38]) în cazul pacienților inițial randomizați la placebo și tratați până în săptămâna 24 (nr. de pacienți = 53).

De la includerea în grupurile cu tratament activ, procentul de pacienți care au primit inițial placebo și care nu au prezentat progresie radiologică în săptămâna 96 a fost de 94,2% (variația scorului Sharp Total modificat $\leq 0,5$) și respectiv 82,7% (variația scorului Sharp Total modificat ≤ 0), în conformitate cu definiția menționată în protocol de studiu.

➤ **Siguranță**

Pe parcursul primelor 48 de săptămâni, cele mai frecvente evenimente adverse raportate în urma administrării certolizumabului pegol au fost:

- infecții ale tractului respirator superior: 7,8% (tratament: certolizumab pegol) versus 5,1% (placebo)
- creșterea transaminazelor:
 - ✓ ALT: 3,6% (tratament: certolizumab pegol) versus 1,5% (placebo) și
 - ✓ AST: 3,0% (tratament: certolizumab pegol) versus 0,7% (placebo)
- cefalee: 3,6% (tratament: certolizumab pegol) versus 1,5% (placebo)
- sinuzită: 2,7% (tratament: certolizumab pegol) versus 0,7% (placebo).



Cele mai frecvente evenimente adverse grave raportate au fost infecțiile:

- 1,2% au fost înregistrate în grupurile tratate cu certolizumab pegol
- 0,7% au fost raportate în grupul placebo.

Reacțiile la locul de injectare au fost raportate de 1,8% dintre pacienții tratați cu certolizumab pegol, iar 0,7% au fost înregistrate la pacienții din grupul placebo.

A fost raportată apariția unei tumori (carcinom in situ al colului uterin) la o femeie de 31 de ani care aparține grupului de tratament cu certolizumab pegol administrat în doză de 400 mg la fiecare 4 săptămâni. Evenimentul nu a fost considerat ca fiind determinat de medicamentul administrat, însă pacienta a întrerupt medicația de studiu.

Patru pacienți au raportat evenimente adverse cardiovasculare grave:

✓ 2 pacienți proveneau din grupul tratat cu certolizumab pegol administrat în doză de 200 mg la fiecare 2 săptămâni:

- 1 pacient a prezentat infarct miocardic acut
- 1 pacient a prezentat stop cardiocirculator

✓ 2 pacienți proveneau din grupul tratat cu certolizumab pegol în doză de 400 mg la fiecare 4 săptămâni:

- 1 pacient a prezentat angină pectorală
- 1 pacient a prezentat accident cerebrovascular.

Pe parcursul celor 96 de săptămâni de studiu,

- ✓ cele mai frecvente evenimente adverse raportate în urma administrării certolizumabului pegol au fost infecțiile (60,6%), majoritatea infecțiilor afectând căile respiratorii superioare (14,2%), iar 4,1% dintre infecții fiind încadrate ca severe.
- ✓ 87,8% dintre pacienții tratați cu certolizumab pegol au prezentat cel puțin un eveniment advers, iar 17,0% dintre pacienți au prezentat un eveniment advers grav.
- ✓ 36 (9,2%) de pacienți tratați cu certolizumab pegol au fost excluși din studiu datorită apariției unui eveniment advers, infecțiile fiind cauza întreruperii medicației de studiu pentru 3,1% dintre pacienți.

Au fost raportate două decese în timpul perioadei de tratament dublu-orb de 24 de săptămâni. Alte patru decese au fost raportate între săptămânile 24 și 96. Cauzele celor 4 decese au fost:

- ✓ cancer de sân (decesul a fost considerat ca fiind puțin probabil determinat de medicația de studiu);
- ✓ sepsis debutat la aproximativ 13 luni de la inițierea medicației de studiu (decesul a fost considerat ca fiind asociat administrării de certolizumab pegol);
- ✓ limfom difuz cu celulă B, debutat la aproximativ 17 luni de la inițierea medicației de studiu (decesul a fost considerat ca fiind posibil determinat de certolizumab pegol);
- ✓ insuficiența acută a ventriculului stâng, secundară unui infarct miocardic (decesul a fost considerat ca fiind puțin probabil determinat de certolizumab pegol).

Per ansamblu, pe parcursul celor 96 de săptămâni de tratament, au fost înregistrate 6 decese (1,5%).



Analizând datele prezentate de solicitant, experții francezi au subliniat următoarele aspecte:

- eficacitatea și tolerabilitatea medicamentului certolizumab pegol au fost evaluate doar comparativ cu placebo
- ameliorarea progresiei deteriorării structurale a fost observată după 96 de săptămâni de tratament cu certolizumab pegol, confirmarea acestui efect fiind recomandată după 216 săptămâni de terapie
- rezultatele finale, la 216 săptămâni, nu au fost evaluate deoarece nu au fost depuse de către solicitant
- beneficiul terapeutic în artrita psoriazică aferent certolizumabului pegol este important, fiind recomandat ca medicament de linia a II-a, pentru următoarele categorii de pacienți:
 - ✓ pacienți care prezintă eșec la terapia de fond (în principal metotrexat) sau răspuns terapeutic insuficient,
 - ✓ pacienții care prezintă contraindicații sau intoleranță la terapia de fond.

În urma evaluării, procentul de rambursare propus de Comisia de Transparență a fost 65%.

Cel de-al treilea raport de evaluare a medicamentului certolizumab pegol pentru toate indicațiile aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare franceze în domeniul tehnologiilor medicale la data de 6 iulie 2016. Raportul nu include evaluarea rezultatelor studiului PsA001 din săptămâna 216, însă cuprinde evaluarea rezultatelor provenite din alte studii clinice care au vizat celelalte indicații ale medicamentului.

Concluzia Comisiei de Transparență a rămas neschimbată în ceea ce privește beneficiul terapeutic acordat anterior pentru certolizumab pegol în indicația artrita psoriazică.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul oficial la data de 24 mai 2017 raportul de evaluare a medicamentului certolizumab pegol indicat ca tratament pentru artrita psoriazică activă și progresivă [5]. Conform acestui raport, rambursarea este condiționată de respectarea următoarelor cerințe:

- a) administrarea certolizumabului pegol trebuie să fie în acord cu recomandările ghidului NICE pentru utilizarea etanerceptului, infliximabului și adalimumabului ca tratamente pentru artrita psoriazică, respectiv:
 - diagnostic de artrită periferică cu prezența a ≥ 3 articulații dureroase și a ≥ 3 articulații inflamate și
 - absența răspunsului la cel puțin două medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) considerate standard de tratament în artrita psoriazică și administrate fie individual, fie în asociere;
- b) pacienții care urmează să primească tratament cu certolizumab pegol, nu au răspuns inițial la tratamentul cu un medicament din clasa inhibitorilor de TNF- α administrat timp de 12 săptămâni



- c) certolizumabul pegol - introdus într-o schemă de acces la tratament
- d) evaluarea răspunsului terapeutic la 12 și respectiv la 16 săptămâni de tratament cu certolizumab pegol este obligatorie. Continuarea terapiei va fi luată în considerare numai dacă există dovezi clare de răspuns, definite printr-o îmbunătățire a cel puțin 2 din cele 4 criterii de diagnostic pentru artrita psoriazică (PsARC), dintre care 1 trebuie să fie reprezentat de durere sau inflamație, fără agravarea niciunui criteriu din cele 4. Pentru pacienții care prezintă un index de activitate și severitate aferent psoriazisului (PASI) de 75 dar conform criteriilor de răspuns pentru artrita psoriazică, continuarea terapiei nu este justificată, este necesară evaluarea clinică de către dermatolog în vederea continuării sau întreruperii administrării certolizumabului pegol.

Experții evaluatori au analizat în principal rezultatele provenite din studiul clinic RAPID-PsA, dar și din alte studii clinice care nu au fost menționate în raport. Concluzia acestora a fost că certolizumabul pegol prezintă eficacitate și siguranță comparabilă cu ale altor medicamente anti TNF- α . Ameliorarea simptomelor articulare a fost raportată în cazul pacienților naivi la terapiile biologice (pacienți care au prezentat eșec terapeutic după administrarea a 2 medicamente modificatoare ale evoluției bolii), dar și la cei tratați în prealabil cu acestea (pacienți care au prezentat eșec terapeutic după 12 săptămâni de administrare a unui medicament anti TNF- α).

Pentru aceste 2 categorii de pacienți, raportul incremental cost-eficacitate pentru certolizumab pegol a fost estimat la aproximativ 20,000 £ per QALY (quality-adjusted life year) câștigat, în condițiile includerii acestui medicament într-o schema de acces la tratament.

Costul medicamentului Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, în Regatul Unit este 357.50 £.

2.2.2. SMC

Autoritatea competentă din Scoția **recomandă utilizarea** medicamentului certolizumab pegol ca tratament al artritei psoriazice la pacienți adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu cel puțin 2 medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat [6].

Raportul cu nr. 973/14 a fost publicat pe site-ul instituției la data de 7 iulie 2014.

Au fost analizate datele de eficacitate și siguranță provenite din studiul RAPID-PsA. În privința analizei economice, compania a prezentat o analiză de cost-utilitate, care în condițiile utilizării unei scheme de acces la tratament (prin intermediul căreia compania a oferit un discount în vederea reducerii costului terapiei cu certolizumab pegol) a fost acceptată pentru implementare în NHS Scoția. Rezultatele analizei de cost-utilitate au evidențiat că terapia cu certolizumab pegol raportată la infliximab, adalimumab, golimumab sau etanercept, prezintă eficacitate comparabilă și determină un impact bugetar negativ.

2.2.3. IQWIG/G-BA

Pentru indicația artrita psoriazică, rapoartele de evaluare a medicamentului certolizumab pegol nu au fost publicate pe site-urile oficiale ale instituțiilor germane IQWIG și G-BA.



3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul certolizumab pegol este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene pentru tratamentul artritei psoriazice, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Grecia, Germania, Italia, Irlanda, Olanda, Norvegia, Portugalia, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Elveția și Regatul Unit.

Cu excepția Bulgariei, Finlandei și Franței, țările enumerate rambursează medicamentul certolizumab pegol 100%. 75% este nivelul de rambursare al Bulgariei, iar în cazul Finlandei și Franței nivelul de compensare este 65%.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Recomandările privind managementul artritei psoriazice din ghidul Ligii Europene contra Afecțiunilor Reumatice (EULAR), publicat în 2016, sunt [7]:

- terapia trebuie să vizeze atingerea remisiunii bolii sau cel puțin menținerea ameliorării bolii, prin monitorizare regulată și ajustare adecvată a tratamentului (grad de recomandare A)
- controlul semnelor și simptomelor musculo-scheletale poate fi asigurat prin administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (grad de recomandare A)
- terapia cu medicamente antireumatice convenționale, de sinteză, modificatoare ale evoluției bolii (metotrexatul, sulfasalazină sau leflunomidă) trebuie inițiată în stadiul timpuriu al artritei psoriazice, la pacienții care prezintă artrită periferică, în special la cei care au un număr mare de articulații inflamate, distrucție articulară cauzată de procesul inflamator, nivel crescut de proteină C reactivă și /sau manifestări extra-articulare clinic relevante (grad de recomandare B)
- injecțiile locale cu glucocorticoizi reprezintă terapia adjuvantă; administrarea sistemică de glucocorticoizi poate fi abordată, dacă se utilizează cea mai mică doză eficientă (grad de recomandare C)
- inhibitorii TNF alfa din clasa medicamentelor biologice modificatoare ale evoluției bolii, sunt indicați la pacienții cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii (grad de recomandare B)
- medicamentele biologice modificatoare ale evoluției bolii de tipul inhibitorilor de interleukină (IL17 sau IL12/23) sunt indicate pacienților cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii și pentru care inhibitorii TNF alfa sunt contraindicați (grad de recomandare B)
- inhibitorii de fosfodiesterază 4 ce aparțin clasei de medicamente de sinteză, modificatoare ale evoluției bolii, sunt indicați pacienților cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii și pentru care medicamentele biologice sunt contraindicate (grad de recomandare B)
- medicamentele biologice modificatoare ale evoluției bolii, de preferat medicamentele anti-TNF alfa
 - ❖ sunt indicate pacienților cu entezită activă, dactilită și răspuns inadecvat la antiinflamatoare nesteroidiene sau la glucocorticoizi administrați local (grad de recomandare B)
 - ❖ sunt indicate pacienților cu forma activă de boală, cu afectare predominant axială și cu răspuns insuficient la antiinflamatoare nesteroidiene (grad de recomandare B).



- dacă se obține un răspuns inadecvat la unul dintre medicamentele biologice modificatoare ale evoluției bolii, poate fi administrat un alt medicament din aceeași clasă de medicamente biologice, inclusiv un alt medicament inhibitor TNF alfa (grad de recomandare B).

Medicamente rambursate în România pentru tratarea artropatiei psoriazice

În prezent, medicamentele rambursate pentru tratarea artropatiei psoriazice, conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizată, cu ultimul amendament din data de 23 martie 2018, sunt enumerate în tabelele următoare:

G18 Poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică, psoriazis cronic sever și artrita juvenilă		
1.	Sulfasalazinum	A07EC01
2.	Betamethasonum (forma injectabilă pentru administrare locală)	H02AB01
3.	Methylprednisolonum (forma orală)	H02AB04
4.	Methotrexatum [sol. inj. în seringă preumplută, sol. inj. în stilou injector (pen) preumplut, cpr. film]	L01BA01
5.	Ciclosporinum	L04AD01
6.	Leflunomidum**	L04AA13
7.	Azathioprinum	L04AX01
8.	Diclofenacum	M01AB05
9.	Hydroxychloroquinum	P01BA02
10.	Methotrexatum	L04AX03

G31c Artropatia psoriazică		
1	Etanerceptum**1	L04AB01
2	Infliximabum**1	L04AB02
3	Adalimumabum**1	L04AB04
4	Golimumabum**1	L04AB06
5	Secukinumabum**1	L04AC10

Dintre opțiunile terapeutice compensate cu acțiune anti TNF α , comparatori adecvați pentru certolizumab pegol, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, sunt: etanerceptum, adalimumabum și golimumabum.

Solicitantul a propus adalimumabum drept comparator în vederea calculării impactului bugetar.

Calculul costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017, ce include actualizarea din 01 februarie 2018.



Calculul costului terapiei cu DCI Certolizumab pegol (DC Cimzia) ± DCI Methotrexatum versus
DCI Adalimumabum (DC Humira)

Cimzia 200 mg (UCB Pharma S.A., Belgia) este comercializat în cutie x 2 seringi preumplute din sticlă cu piston a 1 ml + 2 tamponi cu alcool, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3332.88 lei.

Conform RCP Cimzia 200 mg,

- "doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4. Tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia,,
- "după doza inițială, doza de întreținere recomandată pentru Cimzia la pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg o dată la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspuns clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. După caz, tratamentul cu MTX trebuie continuat pe durata tratamentului cu Cimzia,,

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu *Cimzia 200 mg* este **48,326.76 lei** (3X 3332.88 + 46/4 X 3332.88).

DCI Methotrexatum cu DC Namaxir 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (Actavis Group PTC ehf, Islanda) este comercializat în cutie cu 4 seringi preumplute din sticlă incoloră, prevăzute cu ac pt. injecție și tampon cu alcool a 0,63 ml sol. inj., cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 269.76 lei.

Conform RCP Namaxir 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută,

- „*methotrexat este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice severe la pacienții adulți.*„
- „Se recomandă administrarea parenterală a unei doze-test de 5 – 10 mg, cu o săptămână înainte de inițierea tratamentului, pentru a detecta reacțiile adverse idiosincrazice. Doza inițială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată subcutanat. Doza trebuie crescută treptat dar, în general, nu trebuie să se depășească doza săptămânală de 25 mg metotrexat. Dozele care depășesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creștere semnificativă a toxicității, în special supresia măduvei osoase. În general, răspunsul la tratament poate fi așteptat să apară după aproximativ 2 – 6 săptămâni. După obținerea rezultatului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficientă de întreținere. Doza trebuie crescută în funcție de necesar dar, în general, nu trebuie să depășească doza săptămânală maximă recomandată de 25 mg. Într-un număr foarte mic de cazuri, administrarea unei doze mai mari poate fi justificată clinic, dar aceasta nu trebuie să depășească doza săptămânală maximă de 30 mg metotrexat, deoarece toxicitatea va crește foarte mult.„

Luând în considerare doza maximă săptămânală de 25 mg metotrexat, costul anual al terapiei cu **Namaxir 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** este **3,506.88 lei** (52 X 269.76/4).

Prin urmare, asocierea dintre **Cimzia 200 mg și Namaxir 25 mg** administrată timp de 1 an de zile are un preț de **51,833.64 lei**.



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.

Conform RCP Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută,

- "adalimumabul este indicat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la pacienții adulți, atunci când răspunsul la medicamentele anti-reumatice modificatoare de boală este inadecvat. "
- "doza de adalimumab recomandată pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 40 mg administrată o dată la două săptămâni, ca doză unică, printr-o injecție subcutanată. Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în cursul a 12 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade."

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este **50,870.3 lei** (52/4 X 3913.10).

Comparând **costurile anuale ale monoterapiilor cu Cimzia 200mg și respectiv Humira 40 mg** se constată că administrarea medicamentului Cimzia 200mg generează economii de 5,00%, determinând un **impact bugetar neutru față de comparator**.

Comparând costul anual determinat de administrarea **schemei terapeutice Cimzia 200 mg + Namaxir 25 mg** cu cel determinat de utilizarea timp de 1 an de zile a medicamentului **Humira 40 mg** se constată că administrarea schemei terapeutice generează cheltuieli bugetare de 1,89% raportate la comparator, producând un **impact bugetar neutru față de comparator**.

Calculul costului terapiei cu DCI Certolizumab pegol (DC Cimzia) ± DCI Methotrexatum versus DCI Etanerceptum

În CaNaMed sunt listate 2 medicamente care corespund DCI etanerceptum. Ele au denumirile comerciale Benepali și Enbrel și aparțin clasei de medicamente biologice. Enbrel are statut de medicament original, iar Benepali are statut de biosimilar.

Cimzia versus Benepali

- ✓ **indicația prevăzută în RCP Benepali 50 mg este:** „Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat"
- ✓ **doza recomandată în RCP Benepali este:** 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Benepali 50 mg (Samsung Bioepis UK Limited - Marea Britanie) este comercializat în ambalaj colectiv x 4 seringi preumplute conținând fiecare 50 mg/ 1 ml soluție injectabilă și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3,136.66 lei, ceea ce înseamnă un cost de 784.165 lei/UT.

Costul terapiei anuale cu Benepali 50 mg este 40,776.58 lei (52 doze X 784.165 lei/UT).



Comparând costurile anuale ale **monoterapiilor cu Cimzia 200mg versus Benepali 50mg** se observă că **impactul bugetar produs de terapia cu Cimzia este pozitiv** (cu 18% mai mare față de comparator).

Comparând costul anual determinat de administrarea **schemei terapeutice Cimzia 200 mg + Namaxir 25 mg** cu cel determinat de utilizarea **monoterapiei cu Benepali 50mg** se constată că administrarea schemei terapeutice generează cheltuieli bugetare de 27,11% raportate la comparator, producând un **impact bugetar pozitiv față de comparator**.

Cimzia versus Enbrel

- ✓ **indicația prevăzută în RCP Enbrel 25 și 50 mg este:** „*Tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienții adulți la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat*”
- ✓ **doza recomandată în RCP Enbrel 25 și 50 mg este:** 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

Enbrel 50 mg (Pfizer Limited - Marea Britanie) este comercializat în cutie x 4 seringi preumplute + 4 tampoane cu alcool medicinal și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3903.12 lei, ceea ce înseamnă un cost de 975.78 lei/UT.

Costul terapiei anuale cu Enbrel 50 mg este 50,740.56 lei (52 doze X 975.78 lei/UT).

Comparând costul anual al monoterapiei cu **Cimzia 200mg versus monoterapia cu Enbrel 50mg** se observă că **impactul bugetar produs de terapia cu Cimzia este neutru** (cu 4.75% mai mic față de comparator).

Comparând costul anual determinat de administrarea **schemei terapeutice Cimzia 200 mg + Namaxir 25 mg** cu cel determinat de utilizarea **monoterapiei cu Enbrel 50 mg** se constată că administrarea schemei terapeutice generează cheltuieli bugetare de 2,15% raportate la comparator, producând un **impact bugetar neutru față de comparator**.

Calculul costului terapiei cu DCI Certolizumab pegol (DC Cimzia) ± DCI Methotrexatum versus DCI Golimumabum (DC Simponi) ± Methotrexatum

- ✓ **indicația prevăzută în RCP Simponi 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este:** „*Simponi administrat singur sau în asociere cu MTX, este recomandat în tratamentul artritei psoriazice active și progresive, la adulții la care răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB) a fost inadecvat.*”
- ✓ **doza recomandată în RCP Simponi 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este:** 50 mg administrat o dată pe lună, în aceeași dată a fiecărei luni. Răspunsul clinic se obține de obicei între 12 și 14 săptămâni de tratament (după 3-4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată în cazul pacienților la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic în acest interval.



Pentru pacienții cu artrită psoriazică a căror greutate corporală depășește 100 kg și la care nu se obține un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze, poate fi luată în considerare creșterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună, ținând cont de riscul crescut pentru anumite reacții adverse grave în cazul dozei de 100 mg comparativ cu cel al dozei de 50 mg. Continuarea tratamentului trebuie evaluată în cazul pacienților la care nu se observă semnele unui beneficiu terapeutic după ce li s-au administrat 3 sau 4 doze suplimentare de 100 mg.

Simponi 50 mg (Janssen Biologics Bv - Olanda) este comercializat în cutie x 1 seringă preumplută x 0.5 ml și are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3988.47 lei.

Costul terapiei anuale cu Simponi 50 mg este 51,850.11 lei (52/4 doze X 3988.47 lei/UT), iar **costul anual al utilizării schemei terapeutice Simponi 50 mg+ Namaxir 25 mg, este 55,356.99 lei.**

Raportat la costul anual al monoterapiei cu **Simponi 50 mg**, tratamentul per an cu **Cimzia 200mg** administrat în monoterapie **determină un impact bugetar negativ (cu 6,79 % mai mic față de comparator).**

Comparând costul anual determinat de administrarea **schemei terapeutice Cimzia 200 mg + Namaxir 25 mg** cu cel determinat de **schema terapeutică Simponi 50mg+ Namaxir 25 mg** se constată că administrarea primei scheme terapeutice generează economii bugetare de 6,36% raportate la comparator, producând un **impact bugetar negativ față de comparator.**

Pentru pacienții a căror greutate corporală depășește 100 kg și la care se impune creșterea dozei de golimumab la 100 mg o dată pe lună (după ce în prealabil nu s-a obținut un răspuns clinic adecvat după 3 sau 4 doze de 50 mg golimumab) **costul terapiei anuale cu Simponi 50 mg este fie de 83,757.87 lei** (3 doze X 3988.47 + 9 luni X 2doze X 3988.47 lei/UT) **fie de 79,769.4 lei** (4 doze X 3988.47 lei/UT+ 8 luni X 2 doze X 3988.47 lei/UT).

Pentru această categorie specială de pacienți,

- **monoterapia cu Cimzia generează un impact bugetar negativ față de comparator** administrat în monoterapie (cost anual cu 42% și respectiv 39% mai mic față de **Simponi 50 mg**).
- tratamentul anual cu **Simponi 50 mg și Namaxir 25 mg** este **87,264.75lei** (83,757.87 + 3,506.88 lei) și respectiv **83,276.28lei** (79,769.4+ 3,506.88 lei)
- **impactul bugetar produs de schema terapeutică Cimzia 200 mg + Namaxir 25 mg față de comparatorul Simponi 50 mg și Namaxir 25 mg este negativ** (economii bugetare fiind de 40,60% și respectiv de 37,75%).



5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. NICE/SMC –recomandă rambursarea	15	15
2.2. IQWIG/GBA – nu au fost publicate rapoartele tehnice	0	0
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE		
Statutul de compensare al DCI certolizumab pegol în statele membre ale UE -21 state	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
- impact bugetar negativ: certolizumab pegol + MTX versus golimumab + MTX monoterapie certolizumab pegol versus monoterapie golimumab	30	30
- impact bugetar neutru: monoterapie certolizumab pegol versus adalimumab certolizumab pegol + MTX versus adalimumab monoterapie certolizumab pegol versus etanercept (Enbrel) certolizumab pegol + MTX versus etanercept (Enbrel)	15	15
- impact bugetar pozitiv: certolizumab pegol + MTX versus etanercept (Benepali) monoterapie certolizumab pegol versus etanercept (Benepali)	0	0
TOTAL PUNCTAJ	85 de puncte	

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI certolizumab pegol 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI certolizumab pegol cu indicația: „ - în asociere cu metotrexat, pentru tratamentul artritei psoriazice active la adulți când răspunsul la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii a fost inadecvat

- poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat sau când continuarea tratamentului cu metotrexat este inadecvată”.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product_Information/human/003729/WC5001_83129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC5001_83129.pdf)
2. HAS, Commission de la Transparence CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée, Avis 22 juin 2016, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14401_CIMZIA_PIS_RI_Avis2_CT14401.pdf
3. HAS, Commission de la Transparence CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée, Avis 18 novembre 2015, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14421_CIMZIA_PIC_REEV_Avis2_CT14421.pdf
4. HAS, Commission de la Transparence CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée, Avis 1^{er} octobre 2014 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13542_CIMZIA%20200%20mg_%20EI_RPso_Avis%203_CT13542.pdf



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

5. NICE Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs, Technology appraisal guidance Published: 24 May 2017 nice.org.uk/guidance/ta445, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta445/resources/certolizumab-pegol-and-secukinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82604786303941>
6. Scottish Medicines Consortium, certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe SMC No. (973/14), https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1451/certolizumab_pegol_cimzia_final_june_2014_for_website.pdf
7. L Gossec et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, Ann Rheum Dis 2016;75:499–510, <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2015/12/07/annrheumdis-2015-208337.full.pdf>

Șef DETM
Dr. Vlad NEGULESCU