



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: APREMILASTUM

INDICAȚIA: PENTRU TRATAMENTUL PSORIAZISULUI ÎN PLĂCI CRONIC, MODERAT PÂNĂ LA SEVER, LA PACIENȚII ADULȚI CARE NU AU RĂSPUNS SAU CĂRORA LE ESTE CONTRAINDICATĂ ORI PREZINTĂ INTOLERANȚĂ LA ALTĂ TERAPIE SISTEMICĂ, INCLUSIV CICLOSPORINĂ, METOTREXAT SAU PSORALEN ȘI RAZE ULTRAVIOLETE A (PUVA)

Data depunerii dosarului

10.05.2018

Număr dosar

3608

PUNCTAJ 62



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Apremilastum
1.2. DC: Otezla 10 mg comprimate filmate,
Otezla 20 mg comprimate filmate,
Otezla 30 mg comprimate filmate
1.3 Cod ATC: L04AA32
1.4. Data eliberării APP: 15 ianuarie 2015
1.5. Deținătorul APP: Celgene Europe Limited-reprezentată prin Genesis Biopharma România
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutica, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrația	Pachet pentru inițiere 10 mg, 20 mg, 30 mg Ambalaj pentru continuare 30 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Pachet de inițiere cu blistere PVC/Al inclus într-un card 4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg comprimate filmate. Cutie cu blistere PVC/Al x 56 mg comprimate filmate.

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

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Pachet de inițiere 1501,83 lei Ambalaj pentru continuare 3038,89 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Pachet de inițiere 55,62 lei Ambalaj pentru continuare 54,26 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Otezla

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Otezla este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie	<ul style="list-style-type: none">• Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în Tabelul 1. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.• Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, la interval de aproximativ	<ul style="list-style-type: none">• Nu este precizată durata medie a tratamentului.• În timpul studiilor-pivot, cea mai semnificativă îmbunătățire a fost observată în primele 24



sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA).

12 ore, fără restricții alimentare.

săptămâni de tratament. Dacă un pacient nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 săptămâni, tratamentul trebuie reevaluat. Răspunsul pacientului la tratament trebuie evaluat în mod regulat.

Tabelul 1: Programul de creștere treptată a dozei

Ziua 1	Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
Dimineața	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

- Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei pentru această grupă de pacienți.
- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Doza de apremilastum trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml pe minut, estimat utilizând ecuația Cockcroft-Gault). Pentru creșterea treptată, inițială a dozei la această grupă, se recomandă creșterea treptată a dozei de apremilastum utilizând numai programul de dimineață prezentat în Tabelul 1 și ca dozele de seară să fie omise.
- Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică.
- Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea apremilastum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Otezla a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 2 decembrie 2015.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Apremilastum este **moderat** în indicația: "pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA)".
- Otezla nu a demonstrat nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic adițional (ASMR V) pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci cronic, moderat până la sever, care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA).

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Otezla în sistemul de compensare Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 30%.



Experții au concluzionat că **comparatorii relevanți** pentru practica clinică din Franța sunt: Enbrel (Etanercept), Humira (Adalimumab), Remicade (Infliximab), Inflectra (Infliximab), Remsima (Infliximab), Stelara (Ustekinumab), Cosentyx (Secukinumab).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Otezla a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 23 noiembrie 2016.

În raportul NICE TA 419 medicamentul apremilastum este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA), numai dacă:

- patologia este severă și definită printr-un scor PASI total (Psoriasis Area Severity Index) ≥ 10 și un index privind calitatea vieții DLQI >10 ,
- este necesară întreruperea tratamentului cu Apremilastum la pacienții care nu au obținut un răspuns adecvat după 16 de săptămâni de tratament. Un răspuns adecvat este definit ca:
 - 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.
- compania oferă discount-ul negociat în schema de acces pentru pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Otezla a fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1052/15) a fost publicat în data de 8 iunie 2015.

Medicamentul cu DCI Apremilastum este acceptat pentru utilizarea în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA).

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul Apremilastum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA). Raportul de evaluare A 15-09 a fost publicat în data de 13 mai 2015.

Analiza gradului de probabilitate și amploarea beneficiului terapeutic suplimentar prezentat de apremilastum versus comparatorul potrivit în practica clinică din Germania este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabel: Apremilastum - Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar



Indicație	Terapie comparatoare adecvată ^a	Probabilitate și amploarea beneficiului suplimentar
Tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA)	Adalimumab sau Infliximab sau Ustekinumab	Nu a fost dovedit beneficiu suplimentar

a: Se prezintă terapia comparatoare adecvată stabilită de către Comitetul federal. În cazul în care societatea farmaceutică în baza stabilirii terapiei comparative adecvate prin Comitetul Federal a putut alege din mai multe alternative o terapie comparativă, alegerea corespunzătoare a societății farmaceutice este marcată cu litere îngroșate

G-BA: Comitetul federal comun; pU: societatea farmaceutică; PUVA: Psoralen în asociere cu lumina UVA.

Procedura pentru obținerea unei declarații globale privind beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiG. G-BA va decide cu privire la beneficiile suplimentare.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Otezla a fost evaluată tehnic de către de autoritățile competente din Germania (Comitetului Federal Comun - G-BA), iar raportul a fost publicat în data de 06 august 2015 .

Comparatorii relevanți pentru practica clinică din Germania sunt: Adalimumab sau Infliximab sau Ustekinumab. În vederea evaluării beneficiului terapeutic adițional a fost analizat tratamentul cu Apremilastum comparativ cu Adalimumab sau Infliximab sau Ustekinumab.

Nu a fost demonstrat un beneficiu suplimentar pentru Apremilastum comparativ cu terapia comparatoare adecvată.

Administrarea și monitorizarea tratamentului cu Apremilastum trebuie să fie efectuate numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul pacienților cu psorizis și artrită psoriazică.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Apremilastum la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după săptămâna 24.

Medicamentul Apremilastum pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA), a primit aviz pozitiv și este rambursat prin decizia G-BA din 06 august 2015 în Germania.

3 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Apremilastum, este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Croația, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Slovacia, Spania, Suedia.



4. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului psoriazisului în plăci cronic, solicitant a propus Ixekizumab (DC Taltz), Etanercept (DC Enbrel, DC Benepali), Adalimumab (DC Humira), Infliximab (DC Remicade, DC Remsima, DC Inflectra), Golimumab (DC Simponi), Secukinumab (DC Cosentyx) drept comparatori relevanți, conform OMS 861/2014 actualizat.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu psoriazis. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în secțiunea C1, G31f Psoriazis cronic sever (plăci), listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată:

1. Etanerceptum (original și biosimilar)
2. Infliximabum (original și biosimilar)
3. Adalimumab (original și biosimilar)
4. Ixekizumabum
5. Ustekinumab^Ω
6. Secukinumbum

Conform O.M.S 861/2014 actualizat, costul terapiei se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, atât pentru DCI supus evaluării, cât și pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică, costul terapiei va fi calculat pentru întrea schema terapeutică.

Întrucât Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ixekizumabum, Secukinumab nu au aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu Apremilast, nu poate fi efectuat calculul costului terapiei cu aceste medicamente.

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

Calculul costului terapiei cu DCI APREMILASTUM (DC OTEZLA)

Apremilastum (DC OTEZLA)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg comprimate filmate (Celgene Europe Limited- reprezentată prin Genesis Biopharma România) este comercializată în pachet de inițiere cu blistere inclus într-un card 4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg comprimate filmate, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 1501,83 lei (55,62 lei/comprimat). De asemenea, **Otezla 30 mg** este comercializată în cutie cu blistere x 56 mg comprimate filmate, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA 3038,89 lei (54,26 lei/comprimat).

Conform RCP-ului, doza recomandată de apremilastum este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, așa cum se arată mai jos, în Tabelul 1. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia.

Tabelul 1: Programul de creștere treptată a dozei

Ziua 1	Ziua 2		Ziua 3		Ziua 4		Ziua 5		Ziua 6 și după aceea	
Dimineața	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara



10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Costul terapiei de inițiere pentru DCI Apremilastum, respectiv 14 zile de tratament, este de **1501,83 lei**.

Costul anual al terapiei de întreținere pentru DCI Apremilastum este de **38090,52 lei** (351x2x54,26 lei).

Costul anual al terapiei cu DCI Apremilastum este de **39592,35 lei** (38090,52 lei+1501,83 lei).

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP 2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.3. IQWIG / G-BA- aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI Apremilastum în statele membre ale UE – 16 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar față de comparator	0
• TOTAL PUNCTAJ	62 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Apremilastum** pentru indicația " *pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA)* „, **îtrunește 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI *Apremilastum* pentru indicația: „*pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienții adulți care nu au răspuns sau cărora le este contraindicată ori prezintă intoleranță la altă terapie sistemică, inclusiv ciclosporină, metotrexat sau psoralen și raze ultraviolete A (PUVA)*„.

Raport finalizat în data de 09.10.2019

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