



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IXEKIZUMABUM

INDICAȚIA: Singur sau împreună cu Metotrexat, în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD)

Data depunerii dosarului

03.06.2019

Numărul dosarului

3887

PUNCTAJ: 84



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: IXEKIZUMABUM

1.2. DC: TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC13

1.4. Data eliberării APP: 28.04.2016

1.5. Detinatorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Olanda - reprezentat prin ELI LILLY Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: noua

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	80 mg
Calea de administrare	injectabilă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 stilou injector preumplut

1.8. Preț conform OMS 1468/2018 actualizat:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4187,99 Lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	4187,99 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Singur sau împreună cu Metotrexat, în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).	Doza recomandată de TALTZ este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.	Tratament cronic. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16-20 de săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ulterior ameliorarea acestuia cu continuarea tratamentului peste 20 de săptămâni.



Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Există informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani.

Insuficiență renală sau hepatică

Taltz nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu se pot face recomandări cu privire la doze.

Pacienți pediatrici

Siguranța și eficacitatea Taltz la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani, în tratamentul artritei psoriazice (un tip de artrită juvenilă idiopatică) nu au fost încă stabilite. În prezent nu există date disponibile. Nu există date relevante clinic privind utilizarea Taltz la copiii cu vârsta sub 2 ani pentru indicația de artrită psoriazică.

2. STUDII CLINICE

Eficacitatea și siguranța Taltz au fost evaluate în două studii de fază III randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la 780 de pacienți cu artrită psoriazică activă (≥ 3 articulații tumefiate și ≥ 3 articulații dureroase). Pacienții din aceste studii au avut un diagnostic de artrită psoriazică (Criteriile de Clasificare pentru Artrita Psoriazică) pentru o mediană de 5,33 ani. Pacienții randomizați aveau, de asemenea, leziuni psoriazice în plăci (94%) sau un istoric documentat de plăci psoriazice, cu 12,1 % dintre pacienți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, la inițiere. Peste 58,9 % și 22,3 % dintre pacienții cu artrită psoriazică au avut entezopatie și, respectiv, dactilită la inițiere. Pentru ambele studii, obiectivul primar a fost obținerea unui răspuns în săptămâna 24 în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR20). În studiul Artrita Psoriazică 1 (SPIRIT-P1), pacienții cu artrită psoriazică activă care nu fuseseră tratați anterior cu terapie biologică au fost randomizați pentru a primi fie injecții subcutanate cu placebo, fie Adalimumab 40 mg o dată la fiecare 2 săptămâni (brațul de control activ de referință), fie Taltz 80mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80 mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W).

Ambele scheme de administrare cu Taltz au inclus o doză inițială de 160 mg. 85,3% dintre pacienții din acest studiu au primit tratament anterior cu ≥1 DMARDs. 53% dintre pacienți utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 15,8 mg. 67% dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții din toate grupurile de tratament cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care au primit Adalimumab sau placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului.

Studiul Artrita Psoriazică 2 (SPIRIT-P2) a înrolat pacienți care fuseseră tratați anterior cu un agent anti-TNF sau pacienți la care tratamentul cu un agent anti-TNF a fost discontinuat, fie din cauza lipsei eficacității, fie a intoleranței (pacienți anti-TNF-IR). Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie injecții subcutanate cu placebo, fie Taltz 80mg o dată la fiecare 2 săptămâni (Q2W), sau 80mg o dată la fiecare 4 săptămâni (Q4W). Ambele scheme de administrare cu Taltz au



inclus o doză inițială de 160 mg. 56 % și 35 % dintre pacienți au avut răspuns inadecvat la 1 anti-TNF sau, respectiv, 2 anti-TNF. SPIRIT-P2 a evaluat 363 de pacienți, dintre care 41 % utilizau concomitent MTX într-o doză medie săptămânală de 16,1 mg. 73,2 % dintre pacienții care luau concomitent MTX, luaseră o doză de 15 mg sau peste. Pacienții din toate grupurile de tratament cu un răspuns inadecvat la săptămâna 16 au primit tratament de salvare (modificări ale tratamentului de bază). Pacienții cărora li s-a administrat Taltz Q2W sau Q4W au rămas cu doza de Taltz care le-a fost stabilită inițial. Pacienții care primiseră placebo au fost re-randomizați 1:1 la Taltz Q2W sau Q4W în săptămâna 16 sau 24, pe baza statutului respondentului.

Semne și simptome

Tratamentul cu Taltz a demonstrat îmbunătățiri semnificative a criteriilor de activitate ale bolii comparativ cu placebo la săptămâna 24.





Rezultatele de eficacitate în săptămâna 24 pentru SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2

Obiective	SPIRIT-P1					SPIRIT-P2							
	PBO (N = 106)	Taltz Q4W (N = 107)	Taltz Q2W (N = 103)	ADA (N = 101)	Diferența față de Placebo la Rata de răspuns (Î 95%)	Taltz Q4W	Taltz Q2W	PBO (N = 118)	Taltz Q4W (N = 122)	Taltz Q2W (N = 123)	Diferența față de Placebo la Rata de răspuns (Î 95%)	Taltz Q4W	Taltz Q2W
Pacienți cu răspuns ACR 20, n (%)													
Săptămâna 24	32 (30,2)	62 (57,9)	64 (62,1)	58 (57,4)	27,8 (15,0, 40,6) ^c	31,9 (19,1, 44,8) ^c	23 (19,5)	65 (53,3)	59 (48,0)	33,8 (22,4, 45,2) ^c	28,5 (17,1, 39,8) ^c		
Pacienți cu răspuns ACR 50, n (%)													
Săptămâna 24	16 (15,1)	43 (40,2)	48 (46,6)	39 (38,6)	25,1 (13,6, 36,6) ^c	31,5 (19,7, 43,3) ^c	6 (5,1)	43 (35,2)	41 (33,3)	30,2 (20,8, 39,5) ^c	28,3 (19,0, 37,5) ^c		
Pacienți cu răspuns ACR 70, n (%)													
Săptămâna 24	6 (5,7)	25 (23,4)	35 (34,0)	26 (25,7)	17,7 (8,6, 26,8) ^c	28,3 (18,2, 38,5) ^c	0	27 (22,1)	15 (12,2)	22,1 (14,8, 29,5) ^c	12,2 (6,4, 18,0) ^c		
Activitate minimă a bolii (AMB), n (%)													
Săptămâna 24	16 (15,1)	32 (29,9)	42 (40,8)	32 (31,7)	14,8 (3,8, 25,8) ^a	25,7 (14,0, 37,4) ^c	4 (3,4)	34 (27,9)	29 (23,6)	24,5 (15,9, 33,1) ^c	20,2 (12,0, 28,4) ^c		
ACR 50 și PASI 100 la pacienți cu ≥3% BSA implicare a tegumentelor psoriazice la momentul inițial, n (%)													
Săptămâna 24	1 (1,5)	21 (28,8)	19 (32,2)	9 (13,2)	27,3 (16,5, 38,1) ^c	30,7 (18,4, 43,0) ^b	0 (0,0)	12 (17,6)	10 (14,7)	17,6 (8,6, 26,7) ^c	14,7 (6,3, 23,1) ^c		

Abrevieri: ACR 20/50/70 = 20%/50%/70% rate de răspuns conform Colegiului American de Reumatologie; ADA = adalimumab; BSA = suprafața corporală; Î = interval de încredere; Q4W = Taltz 80 mg la fiecare 4 săptămâni; Q2W = Taltz 80 mg la fiecare 2 săptămâni; N = numărul de pacienți din populația de analiză; n = numărul de pacienți din categoria specificată; NRI = pacienți non-respondenți; PASI 100 = Indexul Ariei de Psoriazis și Severitate 100% îmbunătățit; PBO = placebo.

Notă: pacienții salvați la săptămâna 16 sau cu tratament discontinuat sau cu date lipsă au fost considerați ca non-respondenți pentru rapoartele din săptămâna 24.

Tratament concomitent cu DMARDs inclusiv MTX, leflunomidă și sulfasalazină.

La pacienții care prezentau dactilită și entezopatie la momentul inițial, tratamentul cu Taltz Q4W a demonstrat ameliorări ale dactilitei și entezopatiei în săptămâna 24 comparativ cu placebo (rezoluție: 78% vs. 24%; p<0,001, și, respectiv, 39% vs. 21%; p<0,01). La pacienții cu ≥3 % BSA, îmbunătățirea în curățarea tegumentului în săptămâna 12,



exprimată ca 75% ameliorare a scorului Indexului Ariei de Psoriazis și Severitate (PASI 75), a fost de 67% (94/141) pentru pacienții tratați cu un regim de tratament Q4W, și 9% (12/134) pentru cei care au luat placebo ($p < 0,001$). Procentul de pacienți care au obținut o ameliorare a PASI 75, PASI 90 și PASI 100 ca rezultat în săptămâna 24 a fost mai mare cu Taltz Q4W comparativ cu placebo ($p < 0,001$). La pacienții care aveau concomitent psoriazis moderat spre sever și artrită psoriazică, schema de tratament cu Taltz Q2W a arătat o rată de răspuns semnificativ mai mare pentru PASI 75, PASI 90 și PASI 100 comparativ cu placebo ($p < 0,001$) și a demonstrat un beneficiu semnificativ clinic față de schema de tratament Q4W.

Răspunsurile la tratamentul cu Taltz au fost semnificativ mai mari față de cele obținute cu placebo încă din săptămâna 1 pentru ACR 20, în săptămâna 4 pentru ACR50 și în săptămâna 8 pentru ACR 70 și au fost persistente până în săptămâna 24

Răspunsurile la tratamentul cu Taltz au fost semnificativ mai mari față de cele obținute cu placebo încă din săptămâna 1 pentru ACR 20, în săptămâna 4 pentru ACR 50 și în săptămâna 8 pentru ACR 70 și au fost persistente până în săptămâna 24.

Răspunsurile obținute față de ACR 20, în studiul SPIRIT-P1, în perioada de până la săptămâna 24 Pentru Taltz Q2W și Q4W: $bp < 0,01$ și $pcp < 0,001$ comparativ cu placebo.

În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate răspunsuri similare pentru ACR 20/50/70 la pacienții cu artrită psoriazică, indiferent dacă primiseră tratament concomitent cu DMARDs, inclusiv MTX treatment, sau nu. În SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, au fost observate ameliorări în toate componentele scorului ACR, inclusiv evaluarea de către pacient a durerii. La săptămâna 24, procentul de pacienți care au atins un răspuns modificat la Criteriile de Răspuns la Artrita Psoriazică (PsARC) a fost mai mare la pacienții tratați cu Taltz față de placebo. În SPIRIT-P1, eficacitatea a fost menținută până în săptămâna 52 evaluată din ACR 20/50/70, MDA, ameliorarea entezitei, ameliorarea dactilitei și din ratele de răspuns PASI 75/90/100. Eficacitatea și siguranța Taltz a fost demonstrată, indiferent de vârstă, sex, rasă, durata bolii, greutate corporală, locația plăcilor, CRP inițial, DAS28-CRP inițial, utilizarea concomitentă de corticosteroizi, tratamentul anterior cu un agent biologic. Taltz a fost eficace la pacienții naivi la tratamentul sistemic, expuși la tratament biologic și pacienții cu eșec la tratamentul biologic.

Răspuns radiografic.

În SPIRIT-P1, inhibarea progresiei leziunilor structurale a fost evaluată radiologic și exprimată ca modificări ale scorului total Sharp (mTSS) și a componentelor sale, Scorul de Eroziune (ES) și scorul de Îngustare a Spațiului Articular (JSN) în săptămânile 24 și 52, comparativ cu valorile inițiale.

Taltz a inhibat progresia leziunilor articulare evaluate radiologic în săptămâna 24, și procentul de pacienți fără progresie a leziunilor articulare demonstrate radiologic (definită ca o schimbare față de valoarea inițială a mTSS $\leq 0,5$) de la randomizare până la săptămâna 24 a fost de 94,8% pentru Taltz Q2W ($p < 0,001$), 89,0% pentru Taltz Q4W ($p = 0,026$), 95,8%



pentru Adalimumab ($p < 0,001$), comparativ cu 77,4% pentru placebo. În săptămâna 52, mediana modificării față de valoarea inițială a mTSS a fost de 0,27 pentru placebo/Taltz Q4W, 0,54 pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W și 0,32 pentru adalimumab/Taltz Q4W. Procentul de pacienți fără progresia leziunilor articulare demonstrată radiologic a fost, de la randomizare până la săptămâna 52, de 90,9% pentru placebo/Taltz Q4W, 85,6% pentru Taltz Q4W/Taltz Q4W și 89,4% pentru adalimumab/Taltz Q4W.

În ambele studii SPIRIT-P1 și SPIRIT-P2, pacienții tratați cu Taltz Q2W ($p < 0,001$) și Q4W ($p < 0,001$) au dovedit îmbunătățiri semnificative ale funcției fizice comparativ cu pacienții tratați cu placebo, conform Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), în săptămâna 24 și acestea s-au menținut și în săptămâna 52, în SPIRIT-P1. Pacienții tratați cu Taltz au raportat îmbunătățiri în Calitatea Vieții legate de Sănătate măsurate prin Sumarul Componentei Fizice, cu un scor de componentă fizică SF-36 ($p < 0,001$). Au fost, de asemenea, îmbunătățiri dovedite în ce privește oboseala, conform scorului măsurat prin Fatigue severity NRS ($p < 0,001$).

3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru **Artropatia psoriazică**, compensat în România se regăsește în **HG Nr. 720 din 9 iulie 2008**, actualizat în 14 octombrie 2019 în secțiunea:

1.	Etanerceptum** ¹	L04AB01
2.	Infliximabum** ¹	L04AB02
3.	Adalimumabum** ¹	L04AB04
4.	Golimumabum** ¹	L04AB06
5.	Secukinumabum** ¹	L04AC10
6.	Certolizumab pegol** ¹	L04AB05

4. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

4.1 HAS

Produsul Taltz a fost evaluat de către Comisia pentru Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 04 Aprilie 2018.

Comitetul a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic** estimat al medicamentului Taltz este **moderat** pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii de fond.
- Comisia pentru Transparența consideră că TALTZ 80 mg nu aduce nicio îmbunătățire a serviciului medical prestat (ASMR V) în strategia de management în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la una sau mai multe terapii de fond.



- Comisia pentru Transparența a recomandat includerea în sistemul de compensare în regim de rambursare de de 30 %.

4.2 NICE

Rezultate asociate profilului de cost-eficacitate

Comisia a remarcat că în cadrul populației netratate anterior cu DMARD biologice, pentru subpopulațiile cu psoriasis absent și cu psoriasis de severitate de la ușoară la moderată, Secukinumab a fost tratamentul cel mai cost-eficient în cazul analizei diferențiale absolute. Deoarece pentru Ixekizumab și unii dintre agenții comparatori se practică reduceri confidențiale, valoarea exactă a rezultatelor asociate profilului de cost-eficacitate nu poate fi raportată. Cu toate acestea, diferențele asociate valorii totale a anilor de viață ajustați în funcție de calitatea acesteia (*quality-adjusted life years, QALY*) între Ixekizumab și Secukinumab au fost mici și, în cadrul subpopulației cu formă de boală de la moderată la severă, Ixekizumab s-a asociat cu o valoare totală mai mare a QALY și costuri mai mici comparativ cu Secukinumab. Comisia a invocat că aceste mici diferențe în privința QALY s-au fundamentat pe date incerte provenite din metaanaliza de rețea. Prin urmare, estimările de cost-eficacitate ale tratamentelor în cadrul acestei populații ar putea prezenta sensibilitate la modificări de grad redus ale estimărilor corelate cu valoarea totală a QALY. Comisia a conchis că este important ca acest aspect să fie luat în calcul în cadrul procesului decizional.

Ixekizumab este tratamentul cu cel mai bun profil de cost-eficacitate în cadrul populației tratate anterior cu DMARD biologice

În cadrul populației tratate anterior cu DMARD biologice, Ixekizumab a fost tratamentul cel mai cost eficient în cadrul analizei diferențiale absolute. Cu toate acestea, Comisia a remarcat din nou că diferențele asociate valorii totale a QALY între Ixekizumab, Secukinumab și Ustekinumab au fost mici.

Ixekizumab este o opțiune de tratament cost-eficientă pentru pacienții tratați sau nu anterior cu DMARD biologice

Comisia a remarcat că deși Ixekizumab nu a fost opțiunea cea mai cost-eficientă în niciunul dintre subgrupurile stabilite în funcție de statusul psoriazisului în cadrul populației netratate anterior cu DMARD biologice, diferența asociată valorii totale a QALY între acesta și cel mai cost-eficient tratament a fost extrem de redusă și s-a bazat pe date incerte. Ixekizumab a fost opțiunea cea mai cost-eficientă în cadrul populației tratate anterior cu DMARD

biologice. Per ansamblu, Comisia a conchis că profilul de cost-eficacitate corespunzător Ixekizumab, în condițiile aranjamentului comercial, a fost acceptabil atunci când:

- sunt îndeplinite criteriile din Recomandările de evaluare a tehnologiei NICE privind etanercept, infliximab și adalimumab în tratamentul artritei psoriazice, ceea ce înseamnă că persoana este afectată de artrită periferică, prezentând minimum 3 articulații dureroase și minimum 3 articulații tumefiate, iar artrita psoriazică nu a prezentat răspuns adecvat la utilizarea a cel puțin 2 DMARD convenționale, administrate fie în monoterapie fie concomitent sau
- persoana a primit tratament cu un inhibitor TNF-alfa, însă boala nu a prezentat răspuns în primele 12 săptămâni sau răspunsul a dispărut după acest interval de 12 săptămâni sau
- există contraindicații pentru utilizarea de inhibitori TNF-alfa, care în caz contrar ar fi fost o opțiune (conform descrierii din Recomandările de evaluare a tehnologiei NICE privind etanercept, infliximab și adalimumab în tratamentul artritei psoriazice).

4.3. SMC

Consortiul scoțian pentru medicamente (SMC) a încheiat evaluarea medicamentului Taltz pe data de 07.09.2018, **Taltz** fiind acceptat pentru **utilizare restrânsă** în NHS Scotland. Ixekizumab, singur sau în combinație cu Metotrexat, este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat sau care sunt intoleranți la unul sau mai multe terapii anti-reumatice de modificare a bolii (DMARD).

Restricție CMC: pacienți a căror boală nu a răspuns în mod adecvat la cel puțin două DMARD-uri convenționale administrate fie singure, fie în combinație și care au avut un răspuns inadecvat la un factor de necroză tumorală (TNF) - inhibitor. Două studii în faza a III-a au demonstrat superioritatea Ixekizumab în comparație cu placebo în reducerea semnelor și simptomelor artritei psoriazice la pacienții care nu au primit anterior un medicament biologic și la cei cu răspuns inadecvat sau intoleranță la inhibitorii TNF. Acest aviz SMC ține seama de avantajele unei scheme de acces pentru pacienți (PAS) care se îmbunătățește rentabilitatea Ixekizumab. Acest sfat depinde de disponibilitatea continuă a PAS în NHS Scoția sau de un preț de listă echivalent sau mai mic.

4.4. IQWiG

În conformitate cu §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a comandat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) evaluarea beneficiului substanței active Ixekizumab. Dosarul a fost înaintat IQWiG la 20.02.2018.

Obiectivul prezentului raport îl constituie evaluarea beneficiului suplimentar al Ixekizumab față de terapia

comparativă adecvată, la pacienții cu artrită psoriazică activă, la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

Conform celor stabilite de G-Ba privind terapiile comparative adecvate, pentru evaluarea beneficiului ixekizumab rezultă aspectele prezentate în Tabelul de mai jos.

Evaluarea beneficiului substanței Ixekizumab

Problema	Indicație	Terapie comparativă adecvată ^a
1	Pacienții cu artrită psoriazică activă, la care nu există factori de prognostic nefavorabil ^b și la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD clasice, inclusiv metotrexat)	DMARD clasice alternative, după caz (metotrexat sau leflunomidă ca monoterapie sau în asociere)
2	Pacienți cu artrită psoriazică activă, netratați anterior cu DMARDb, pentru care este indicată o primă terapie cu DMARDb	un inhibitor al TNF-alfa (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau infliximab), eventual în asociere cu metotrexat.
3	Pacienți cu artrită psoriazică activă, la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu DMARDb	Trecere la un alt DMARDb (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau infliximab), eventual în asociere cu metotrexat

a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere albine.

b: Factori de prognostic nefavorabil: ≥ 5 articulații afectate; leziune articulară determinată radiografic; niveluri crescute ale parametrilor specifici inflamației, manifestări extraarticulare, în special dactilită

DMARDb: medicament antireumatic modificator al bolii biologic; **G-BA:** Comitetul federal comun (Gemeinsamer Bundesausschuss); **DMARD:** medicament antireumatic modificator al bolii; **TNF:** factor de necroză tumorală; **CF:** companie farmaceutică

În cursul evaluării dosarului, G-BA a adaptat aspectele și terapiile comparative adecvate pentru evaluarea beneficiului Ixekizumab la pacienții cu artrită psoriazică.

În dosar, pe baza consultării cu G-BA, compania farmaceutică pornește de la următoarele 2 problematice:

- pacienții cu răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD și
- pacienții cu răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un (b) DMARD biologic.

În timp ce problema b este identică cu problema 3, aspectele 1 și 2 reprezintă o împărțire a problemei a inițiale.

Dosarul prezentat de compania farmaceutică conține descrierea beneficiului suplimentar al Ixekizumab la pacienții cu artrită psoriazică activă cu răspuns inadecvat la o terapie anterioară cu un DMARD; compania farmaceutică pornește de la premisa că aceștia sunt pacienți eligibili pentru prima dată pentru tratamentul cu un DMARDb (problematica 2). Aceste documente sunt relevante și după modificarea grupurilor de pacienți și a terapiei comparative adecvate de către G-BA.

Evaluarea a fost efectuată cu ajutorul obiectivelor relevante pentru pacienți în baza datelor din dosarul companiei farmaceutice. Pentru determinarea beneficiului suplimentar au fost realizate studii randomizate controlate (SRC) cu o durată minimă de 24 de săptămâni.

Rezultate pentru problematica 1 și problematica 3

Pentru pacienții cu artrită psoriazică activă la care nu există factori de prognostic nefavorabili și la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD clasice, inclusiv Metotrexat) (problematica 1), precum și pentru pacienții cu artrită psoriazică activă, la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu DMARDb (problematica 3) nu există date pentru evaluarea beneficiului suplimentar al Ixekizumab față de terapia comparativă adecvată. Astfel nu este dovedit un beneficiu suplimentar.

Rezultate pentru problematica 2

Pentru pacienții cu artrită psoriazică activă, eligibili pentru prima dată pentru tratamentul cu un DMARDb (problematica 2), studiul RHAP este inclus în evaluarea beneficiului.

Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar, grupuri de pacienți cu beneficiu suplimentar semnificativ din punct de vedere terapeutic

În baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar ale substanței Ixekizumab față de terapia comparativă adecvată sunt evaluate după cum urmează:

Ixekizumab – Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Problematică	Indicație	Terapie comparativă adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
---------------------	------------------	---	---

1	Pacienții cu artrită psoriazică activă, la care nu există factori de prognostic nefavorabil ^b și la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD clasice, inclusiv metotrexat)	DMARD clasice alternative, după caz (metotrexat sau leflunomidă ca monoterapie sau în asociere)	nu s-a dovedit beneficiu suplimentar
2	Pacienți cu artrită psoriazică activă, netratați anterior cu DMARDb, pentru care este indicată o primă terapie cu DMARDb	un inhibitor al TNF-alfa (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau infliximab), eventual în asociere cu metotrexat	Element care sugerează un beneficiu suplimentar redus^c
3	Pacienți cu artrită psoriazică activă, la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță la un tratament anterior cu DMARDb	Trecere la un alt DMARDb (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau infliximab), eventual în asociere cu metotrexat	nu s-a dovedit beneficiu suplimentar

a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere albine.

b: Factori de prognostic nefavorabil: ≥ 5 articulații afectate; leziune articulară determinată radiografic; niveluri crescute ale parametrilor specifici inflamației, manifestări extraarticulare, în special dactilită.

c: Pe baza datelor este posibilă o afirmație doar pentru pacienții fără psoriazis în plăci moderat până la sever.

DMARDb: medicament antireumatic modificador al bolii biologic; G-BA: Comitetul federal comun (Gemeinsamer Bundesausschuss); DMARD: medicament antireumatic modificador al bolii; TNF: factor de necroză tumorală; CF: companie farmaceutică

Procedura luării unei decizii cu privire la beneficiul suplimentar reprezintă o propunere a IQWiQ. G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar.

4.5. G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului Taltz pe indicația menționată la pct 1.9, datat în 16 August 2018 care nu menționează **nicio restricție față de RCP** în ceea ce privește rambursarea medicamentului.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere susținând un nivel de compensare de :



-100 % în 21 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și România.

- 65 % în Franța

conform datelor pe care compania le are la dispoziție la data depunerii dosarului pentru evaluare de către Ministerul Sănătății și Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România.

6. CALCUL COSTURILOR TERAPIEI

TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut se prezintă sub o formă de ambalare - Cutie x 1 stilou injector preumplut - cu un preț de 4187,99 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP-ului, doza recomandată de Taltz pentru tratamentul artritei psoriazice este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de:

a. $4187,99 \text{ Lei} \times 14 = \mathbf{58631,86 \text{ Lei}}$ (14 administrări corespunzând săptămânilor 0 (2 x 1 adm), 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44 și 48 într-un an de zile) pentru forma de prezentare cutie x 1 stilou injector preumplut.

Dintre medicamentele comparatoare pentru **TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut**, folosite pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD) care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic sunt:

COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab) se prezintă sub forma de ambalare - Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj. - cu un preț de 2354,88 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP-ului, doza recomandată de **COSENTYX** la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau la pacienții care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea dozei de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: $(2354,88 \text{ Ron} \times 2) \times 16 = \mathbf{75343,36 \text{ Lei}}$ (32 administrări corespunzând săptămânilor 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 într-un an de zile).

Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut (DCI Ixekizumabum)** respectiv **COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab)**) se constată că



prețul terapiei cu **TALTZ** este mai mic cu 22,18% comparativ cu prețul terapiei cu **COSENTYX**, determinând un impact bugetar negativ.

6. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic moderat în indicația evaluată	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – cu restricții comparativ cu RCP	7
2.2. IQWIG/G-BA– avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 22 țări	25
4. Costurile terapiei - impact bugetar negativ	30
TOTAL PUNCTAJ	84

7. CONCLUZII

Conform OMS. 861/2014 actualizat, cu modificările și completările ulterioare, **DCI Ixekizumabum 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, aprobată prin Hotărâre de Guvern*, singur sau împreună cu Metotrexat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

8. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel **DCI Ixekizumabum** să fie inclusă în schemele terapeutice singur sau împreună cu Metotrexat pentru *“tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD)”*.

Raport finalizat: 17.03.2020

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