



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Secukinumabum

INDICAȚIE: în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară de modificare a afecțiunii cu medicamente antireumatice, a fost inadecvat

Data depunerii dosarului

20.10.2016

Număr dosar

5393

PUNCTAJ: 57/87



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Secukinumabum
1.2. DC: Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
1.3 Cod ATC: L04AC10
1.4. Data eliberării APP: 15.01.2015
1.5. Detinatorul de APP: Novartis Europharm Limited, Marea Britanie
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector preumplut soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	150 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 stilou preumplut SensoReady cutie x 1 seringă preumplută

- 1.8. Preț (lei) conform CaNaMed octombrie 2016

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3189.6
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3189.6

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cosentyx, în monoterapie sau în combinație cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară, de modificare a afecțiunii, cu medicamente antireumatice (DMARD), a fost inadecvat.	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 , doza recomandată este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în Săptămânile 0, 1, 2 și 3, urmată de administrarea dozei de întreținere începând cu săptămâna 4. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La alți pacienți, doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2 și 3, urmată de administrarea unei dozei lunare de întreținere începând cu săptămâna 4.	Nu este specificată durata medie a tratamentului.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală / insuficiență hepatică



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Cosentyx nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind administrarea dozelor.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS: Autoritatea competentă de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a evaluat medicamentul secukinumab ca tratament pentru artrita psoriazică [2]. Raportul a fost publicat pe site-ul oficial la data de 23 august 2016.

Secukinumabul, anticorp monoclonal care se leagă selectiv de o cytokină proinflamatorie (IL-17A) pe care o neutralizează, a fost autorizat centralizat în luna noiembrie a anului 2015 pentru a fi administrat în artrita psoriazică, în caz de eșec la tratamentele de fond utilizate în această afecțiune (biologice sau non-biologică).

Raportul Comisiei de Transparență cuprinde analiza datelor de eficacitate și siguranță provenite din două studii clinice de fază III, a căror metodologie a fost similară și în care comparatorul a fost placebo. Cele două studii analizate au fost FUTURE 1 ȘI FUTURE 2.

Rezultatele obținute în studiul FUTURE 1, au fost orientative, întrucât regimurile de administrare ale medicamentului au fost diferite de cele autorizate. Efectul secukinumabului asupra distrucției articulare a fost evaluat doar în acest studiu.

În studiul clinic FUTURE 2 au fost utilizate dozele de inducție și de întreținere ale secukinumabului menționate în autorizația de introducere pe piață a medicamentului Cosentyx și ele au stat la baza deciziei de acordare a avizului favorabil rambursării.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 1: Prezentarea metodologiei a două studii clinice

	Studiul FUTURE 1	Studiul FUTURE 2
Data începerii studiului și data încheierii acestuia	septembrie 2011-aprilie 2015	aprilie 2013-noiembrie 2014
Metoda	Studii de fază III, randomizate, dublu-orb versus placebo, unul cu o durată de desfășurare de 2 ani (FUTURE 1), iar cel de-al doilea cu durată de 5 ani (FUTURE 2)	
Obiectiv principal	demonstrarea superiorității secukinumab versus placebo în privința răspunsului ACR20 obținut în săptămâna 24	
Nr. pacienților înrolați	606	397
Criterii de includere	- vârsta ≥ 18 ani - diagnostic de artrită psoriazică (AP) stabilit conform criteriilor CASPAR^b, cu prezența de simptome moderate până la severe de AP timp de cel puțin 6 luni (≥ 3 articulații dureroase din 78 sau ≥ 3 articulații tumefiate din 76) - diagnostic de psoriazis în plăci activ sau de afectare unghială în cadrul psoriazisului sau antecedente de psoriazis în plăci - factorul reumatoid negativ și anticorpilor anti-CCP (ciclic anti-peptidă citrullinat) negativi - tratament cu AINS timp de cel puțin 4 săptămâni, la o doză stabilă cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare, în căruia s-a obținut cu răspuns insuficient sau a existat intoleranță - tratamentele urmate în prealabil cu: - corticosteroizi (doză stabilă de ≤ 10 mg /zi prednison sau echivalent, administrați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare), - metotrexat (≤ 25 mg/săptămână) administrat în doză stabilă cu cel puțin 2 săptămâni înainte de randomizare - terapie de fond (DMARD), non-biologică (alta decât metotrexatul), întreruptă cu 4 săptămâni înainte de randomizare (8 săptămâni pentru leflunomidă, cu excepția întreruperii colestiraminei) - anti-TNF, cu răspuns inadecvat la doza recomandată administrată timp de cel puțin 3 luni, sau în urma căreia a existat intoleranță (după administrarea a cel puțin unei doze). A fost necesară o perioadă de eliminare adecvată pentru medicația anti-TNF.	
Criterii de neincluere	- administrarea unui tratament cu un opioid puternic în ultimele 2 săptămâni - administrarea unui medicament biologic, altul decât un anti-TNF în ultimele 2 săptămâni - administrarea a peste 3 medicamente anti-TNF în ultimele 2 săptămâni	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

	fototerapia cu UVA sau UVB, în ultimele 2 săptămâni	
Scheme terapeutice	Secukinumab 10mg/kg administrat iv. (3 administrări în săptămânile 0, 2 și 4) apoi subcutanat la fiecare 4 săptămâni, începând din săptămâna 8: 75mg (n=202) 150 (n=202) Placebo (n=202) Începând din săptămâna 16, pacienții care au primit placebo și au obținut un răspuns ACR 20, au continuat să primească placebo la fiecare 4 săptămâni până în săptămâna 24, ulterior fiind randomizați pentru a primi fie o doză lunară de 75 mg de secukinumab fie o doză lunară de 150mg de secukinumab, până la sfârșitul studiului Începând din săptămâna 16, pacienții care au primit placebo și nu au obținut un răspuns ACR 20 au fost din nou randomizați pentru a primi lunar secukinumab în doze de 75 mg sau de 150 mg până la sfârșitul studiului	Secukinumab a fost administrat sc. în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, la fiecare 4 săptămâni în următoarele doze: 75mg (n=99) 150 (n=100) 300mg (n=100) Placebo (n=98) Începând din săptămâna 16, pacienții care au primit placebo și au obținut un răspuns ACR 20, vor continua să primească placebo la fiecare 4 săptămâni până în săptămâna 24 , ulterior fiind randomizați pentru a primi fie o doză lunară de 75 mg de secukinumab fie o doză lunară de 150mg de secukinumab, până la sfârșitul studiului Începând din săptămâna 16, pacienții care au primit placebo și nu au obținut un răspuns ACR 20 au fost din nou randomizați pentru a primi lunar secukinumab în doze de 75 mg sau de 150 mg până la sfârșitul studiului. Din săptămâna 52 caracterul dublu-orb al studiului a fost revizuit.
Tratamente concomitente	Pacienților tratați la momentul includerii în studiu cu AINS (doză stabilă), metotrexat (doză stabilă <25 mg/săptămână) și glucocorticoizi (doză stabilă <10 mg / zi prednison sau echivalent) li s-a permis continuarea acestor tratamente.	
Stratificarea randomizării	Randomizarea pacienților a fost stratificată în funcție terapia cu antiTNF: naivi sau pretratați cu anti-TNF. În protocolul studiului FUTURE 1 a fost prevăzut ca cel puțin 70% dintre pacienții înrolați să fie naivi la terapia antiTNF, iar în protocolul studiului FUTURE 2, procentul acestora să fie de 60%.	
Criteriul de evaluare a obiectivului principal	Procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 24 Răspunsul ACR 20 a fost definit ca reprezentând o reducere de $\geq 20\%$ a: numărului articulațiilor dureroase (din 78)	





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

	• numărului articulațiilor inflamate (din 76) și prezența a cel puțin 3 din următoarele 5 criterii în care să existe o ameliorare de $\geq 20\%$: • activitate a bolii evaluată de către pacient (pe o scală analogică vizuală- VAS -de la 0 la 100), • activitate a bolii evaluată de către medic (utilizând VAS de la 0 la 100), • durere asociată cu artrita psoriazică evaluată de către pacient (utilizând VAS de la 0 la 100) • scorul Indexului de dizabilitate conform Chestionarului de Evaluare a Sanatatii (HAQ-DI) • valori crescute ale proteinei C reactive [HsCRP] sau ale vitezei de sedimentare a eritrocitelor [ESR]).
Criterii de evaluare a obiectivelor secundare	• PASI 75^c determinat la săptămâna 24 în subgrupul de pacienți cu $\geq 3\%$ din suprafața corporală afectată de psoriasis • PASI 90 determinat la săptămâna 24 în subgrupul de pacienți cu $\geq 3\%$ din suprafața corporală afectată de psoriasis • DAS28-CRP^d determinat la săptămâna 24 • SF36-PCS^e determinat la săptămâna 24 • HAQ-DI determinat la săptămâna 24 • ACR 50 determinat la săptămâna 24 • scorul criteriilor modificate de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS) evaluate în studiul FUTURE 1, în ordine ierarhică, în urma administrării a două doze combinate de medicament • scorul care apreciază evoluția dactilitei și entezitei în urma administrării a două doze combinate de medicament • scorul criteriilor modificate de van der Heijde total Sharp (vdH-mTSS) evaluate în studiul FUTURE 1, în ordine ierarhică, în urma administrării separate a două doze de medicament
Ajustări statistice	• Ajustarea pentru controlul riscului alfa: întrucât au fost comparate mai multe doze de secukinumab cu placebo s-a efectuat ajustarea în vederea stabilirii erorii bilaterale de tip I la 2,5% pentru fiecare comparație ($p < 0,025$). • Rezultatele criteriilor de evaluare a obiectivelor secundare au fost analizate în conformitate cu o abordare secvențială ierarhică predefinită • Valoarea p din analizele de subgrup nu au fost ajustate pentru a ține seama de multitudinea de parametrii evaluați.

^a ACR: American College of Rheumatology

^bCASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

^cPASI 75: Psoriasis Area Severity Index

^dDAS28-CRP: Disease Activity Score 28 - C-reactive protein

^eSF36-PCS: Short Form 36 - Physical Component Summary



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele studiului clinic FUTURE 1

- 606 pacienți au fost randomizați în raport 1:1:1 în 3 grupuri de tratament:
 - **Grupul 1:** tratat cu secukinumab 75mg (202 pacienți)
 - **Grupul 2:** tratat cu secukinumab 150 mg (202 pacienți)
 - **Grupul 3:** tratat cu placebo (202 pacienți)
- în funcție de răspunsul terapeutic obținut în săptămânile 16 și respectiv 24, 187 din pacienții tratați cu placebo, au fost randomizați încă o dată pe parcursul studiului:
 - pacienții considerați non-responderi conform criteriilor ACR 20 evaluate în săptămâna 16 (S16) au primit secukinumab: 62 pacienți au primit doza de 75 mg, iar 61 pacienți au primit doza de 150 mg
 - pacienții considerați responderi (conform criteriilor ACR 20 evaluate în S16) au rămas pe brațul de tratament cu placebo până în săptămâna 24, ulterior fiind randomizați pentru a primi secukinumab: 31 pacienți au primit doza de 75mg secukinumab, iar 33 pacienți au primit doza de 150mg secukinumab.
- în săptămâna 104,
 - rata întreruperii tratamentului cu secukinumab 75mg a fost de 23,3%,
 - rata întreruperii tratamentului cu secukinumab 150mg a fost de 17,3%,
 - rata întreruperii tratamentului cu placebo a fost de 23,8%.
- **motivele cele mai frecvente care au determinat întreruperea tratamentului au fost:**
 - răspuns terapeutic insuficient (6,9%, 5% și 7,4% în grupurile 1,2 și 3)
 - decizia pacientului sau a reprezentantului legal
 - apariția unui eveniment advers (4,5%, 3% și 5,4% în grupurile 1,2 și 3).
- **caracteristicile pacienților înrolați în studiu au fost:**
 - majoritatea femeii (54,5%)
 - vârsta medie 49 de ani
 - artrita psoriazică- diagnosticată în urmă cu 7,4 ani - 8,3 ani
 - forma activă de boală reumatică, media scorului CASPAR cuprinsă între 4,36 și 4,39, numărul mediu de articulații dureroase cuprins între 23,4 și 25,1 și numărul mediu de articulații inflamate cuprins între 12,5 și 14,9
 - psoriazis cu afectarea a cel puțin 3% din suprafața corporală (scor PASI cuprins între 10,67 și 15,62) la 53,5% -54% dintre pacienții randomizați
 - 59,9-61,9% dintre pacienții înrolați au fost tratați cu metotrexat în doză medie cuprinsă între 14,4 și 15,3 mg/săptămână și au continuat acest tratament pe parcursul studiului
 - 13,4%-16,8% dintre pacienții înrolați au fost tratați cu glucocorticoizi sistemici și au continuat acest tratament pe parcursul studiului





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- 70,3%-70,8% dintre pacienții randomizați nu au primit anterior înrolării în studiu tratament cu anti TNF-alfa
- 17,3%-19,3% dintre pacienții incluși în studiu au primit în prealabil o singură terapie cu un medicament anti TNF-alfa
- 9,9%-12,4% dintre pacienții randomizați au urmat terapii cu cel puțin două medicamente anti TNF-alfa
- 61,7%-69,5% dintre pacienții incluși în studiu au oprit terapia cu anti-TNF alfa din cauza lipsei de eficacitate primară, 16,7%-22% au întrerupt tratamentul cu anti TNF-alfa, datorită absenței eficacității secundare, 13,6%-18,3% din cauza intoleranței, iar 13,6%-30%% au întrerupt tratamentul cu anti TNF-alfa, datorită altor motive
- 23-25% dintre pacienții participanți la studiu, în funcție de grupul de tratament la care au fost alocați, au fost naivi la terapia convențională DMARD (nonbiologică).

Eficacitatea secukinumabului

- ❖ procentul de pacienți care au răspuns la tratamentul cu secukinumab în săptămâna 24, conform criteriilor ACR 20, a fost semnificativ statistic mai mare, comparativ cu proporția de pacienți tratați cu placebo (detalii în tabelul nr. 2)
- ❖ secukinumabul administrat în doze de 75 mg și respectiv 150 mg s-a dovedit a fi superior terapiei cu placebo, indiferent dacă pacientul a fost tratat în prealabil cu anti-TNF alfa sau a primit metotrexat, concomitent cu medicația de studiu

Datele de eficacitate obținute pe subgrupuri populaționale au fost interpretate cu precauție, deoarece nu a fost efectuată nici o ajustare a controlul riscului alfa, numărul de pacienți tratați anterior cu anti-TNF a fost mic, iar intervalele de încredere a riscului relativ versus placebo au fost foarte largi.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 2: Pacienți care au obținut în S24 răspuns terapeutic utilizând criteriile ACR 20

FUTURE 1	Sécukinumab 75 mg N=202	Sécukinumab 150 mg N=202	Placebo N=202
ANALIZA PRINCIPALA			
<i>Răspuns ACR 20 la S24, n/N (%)</i>	102/202 (50,5)	101/202 (50)	35/202 (17,3)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p ajustat</i>	5,53 [3,46 ; 8,85] <0,0001	5,39 [3,37 ; 8,62] <0,0001	NA
ANALIZA PE SUBGRUPURI			
NAIVI LA ANTI-TNF			
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	79/142 (55,6)	78/143 (54,5)	25/143 (17,5)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	6,78 [3,87, 11,87] <0,0001	6,37 [3,65, 11,13] <0,0001	
PRETRATAȚI CU ANTI-TNF			
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	23/60 (38,3)	23/59 (39)	10/59 (16,9)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	3,23 [1,36 ; 7,68] <0,0001	3,37 [1,41 ; 8,06], <0,0001	
TRATAMENT CONCOMITENT CU METOTREXAT			
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	60/122 (49,2)	63/121 (52,1)	24/125 (19,2)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	4,95 [2,74, 8,97] <0,0001	5,26 [2,92, 9,48] <0,0001	
FĂRĂ TRATAMENT CU METOTREXAT			
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	42/80 (52,5)	38/81 (46,9)	
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	6,86 [3,14, 14,97] <0,0001	5,67 [2,59, 12,41] <0,0001	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel 3: Răspunsuri clinice obținute în studiul FUTURE 1

	Sécukinumab 75 mg N=202	Sécukinumab 150 mg N=202	Placebo N=202
1. PASI 75 Riscul relativ [IC95] versus placebo p	64,8% 22,06 [9,89 ; 49,23] <0,0001	61,1% 19,74 [8,86 ; 44] <0,0001	8,3%
2. PASI 90 Riscul relativ [IC95] versus placebo p	49,1% 27,36 [9,31 ; 80,45] <0,0001	45,4% 24,56 [8,34 ; 72,32] <0,0001	3,7%
3. DAS28-CRP media diferenței versus placebo [IC95] p	-1,67 -0,90 [-1,19 ; -0,61] <0,0001	-1,62 -0,85 [-1,14 ; -0,56] <0,0001	-0,77
4. SF36-PCS media diferenței versus placebo [IC95] p	5,41 3,59 [1,87 ; 5,30] <0,0001	5,91 4,09 [2,38 ; 5,80] <0,0001	1,82
5. HAQ-DI media diferenței versus placebo [IC95] p	-0,41 -0,25 [-0,36 ; -0,13] <0,0001	-0,40 -0,23 [-0,35 ; -0,12] <0,0001	-0,17
6. ACR 50 Riscul relativ [IC95] versus placebo p	30,7% 6,35 [3,42 ; 11,78] <0,0001	34,7% 7,58 [4,10 ; 14,01] <0,0001	7,4%
7. Scorul final Sharp modificat de van der Heijde** diferența vs placebo p	2 doze combinate* = 0,08, p = 0,01 75 mg 150 mg 0,02 0,13 p = 0,01 p = 0,02		0,57
8. Dactilită Riscul relativ [IC95] versus placebo p	Grupuri combinate : 47,6% 0,15 [0,08 ; 0,27] p < 0,0001		84,5%
9. Entezită Riscul relativ [IC95] versus placebo p	52,5% 0,14 [0,08 ; 0,26] p < 0,0001		87,2%

* Analiza combinației a două doze de secukinumab a fost realizată în funcție de structura ierarhică prevăzută în protocol

** Scorul vdH-mTSS cuprinde valori de la 0 până la 528 de puncte. Prin definiție, un pacient fără progresie radiologică a bolii prezintă o variație a scorului vdH-mTSS ≤ 0,5 puncte

Rezultatele studiului au evidențiat menținerea eficacității secukinumabului timp de 2 ani.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele studiului clinic FUTURE 2

La acest studiu au participat 397 pacienți care au fost randomizați la unul din următoarele grupuri de tratament:

1. grupul tratat cu secukinumab în doză de 75mg- a cuprins 99 de pacienți
2. grupul tratat cu secukinumab în doză de 150 mg- a cuprins 100 pacienți
3. grupul tratat cu secukinumab în doză de 300mg- a cuprins 100 pacienți
4. grupul tratat cu placebo- a cuprins 98 de pacienți

În grupurile tratate cu secukinumab în doze de 150 mg și 300mg au fost incluși pacienți care au prezentat concomitent cu artrita psoriazică, forma moderată spre severă de psoriazis în plăci sau care răspunseseră inadecvat la terapia cu medicamente anti-TNF.

88 dintre pacienții care au primit placebo au fost randomizați încă o dată pe parcursul studiului:

- ✓ pacienții care nu au îndeplinit criteriile ACR 20 de răspuns la terapia administrată în săptămâna 16, au fost randomizați pentru a primi secukinumab (27 pacienți au primit doza de 150mg, iar 28 de pacienți au primit doza de 300mg)
- ✓ pacienții (33), care au îndeplinit criteriile ACR 20 de răspuns la terapia administrată în săptămâna 16 au continuat să primească placebo până în săptămâna 24, fiind ulterior randomizați pentru a li se administra secukinumab (16 pacienți au primit doza de 150mg și 17 doza de 300mg)

În săptămâna 24, ratele de întrerupere a tratamentelor administrate au fost:

- 6,1% pentru grupul tratat cu secukinumab 75mg
- 5% pentru grupul tratat cu secukinumab 150mg
- 3% pentru grupul tratat cu 300mg secukinumab
- 10,2% pentru grupul tratat cu placebo.

Motivele care au determinat întreruperea medicației de studiu au fost:

- prezența unui eveniment advers (3% versus 0% versus 2% versus 4%)
- lipsa de eficacitate a tratamentului administrat (2% versus 3% versus 0% versus 3,%).

În săptămâna 52, ratele de întrerupere a tratamentelor administrate au fost:

- 24,2% pentru grupul tratat cu secukinumab 75mg
- 14% pentru grupul tratat cu secukinumab 150mg
- 8% pentru grupul tratat cu 300mg secukinumab
- 24,3% pentru grupul tratat cu placebo.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Caracteristicile pacienților participanți la studiu au fost:

- ✓ majoritatea femeii (51,6%)
- ✓ media de vârstă 48 ani
- ✓ diagnosticul bolii reumatice a fost pus în urmă cu 6,5 ani-7,4 ani
- ✓ media scorului CASPAR a fost 4,03-4,27
- ✓ media numărului articulațiilor dureroase a fost 20,2-24,1
- ✓ media numărului articulațiilor inflamate a fost 10,8-12,1
- ✓ media scorului DAS28-CRP a fost 4,71-4,90
- ✓ psoriazis care a afectat >3% din suprafața corporală a fost prezent la 41%-58% dintre pacienții randomizați
- ✓ tratament în prealabil cu metotrexat cu doze cuprinse între 16,1 și 18 mg/săptămână au prezentat 44%-51% dintre pacienții înrolați, pacienții continuând acest tratament și pe parcursul studiului
- ✓ tratament cu glucocorticoizi sistemici a fost urmat în prealabil de 18%-23% dintre pacienții înrolați, pacienții continuând acest tratament și pe parcursul studiului
- ✓ 63%-67% dintre pacienții randomizați au fost naivi la tratamentul cu anti TNF-alfa
- ✓ 16%-26% dintre pacienții incluși în studiu au primit în prealabil o singură terapie cu un medicament anti TNF-alfa
- ✓ 11%-19,4% dintre pacienții randomizați au urmat terapii cu cel puțin două medicamente anti TNF- alfa
- ✓ 84,6% dintre pacienții incluși în studiu și tratați cu secukinumab au oprit terapia cu anti-TNF alfa din cauza lipsei de eficacitate primară, sau secundară, versus 91,4% dintre pacienții care au primit placebo în studiu,
- ✓ 22,1% dintre pacienții incluși în studiu și tratați cu secukinumab au întrerupt terapia cu anti-TNF datorită intoleranței versus 14,3% dintre pacienții tratați cu placebo,
- ✓ 13,5% dintre pacienții care au primit secukinumab în studiu au întrerupt terapia cu anti-TNF din alte motive, comparativ cu 11,4% dintre cei care au primit placebo
- ✓ 32-36% dintre pacienții randomizați au fost naivi la terapia convențională DMARD.

Eficacitatea secukinumabului

Secukinumabul administrat în doze de 150mg și 300mg (doze recomandate în RCP-ul Cosentyx) s-a dovedit a fi superior administrării de placebo, în privința răspunsului terapeutic evaluat conform criteriilor ACR 20, în săptămâna 24, la pacienții naivi la terapia anti TNF.

Superioritatea secukinumabului versus placebo s-a menținut și la doza de 75mg, doză neaprobă în RCP-ul Cosentyx.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

În schimb, pentru pacienții care au primit în prealabil terapie cu anti-TNF, numai administrarea dozei de 300mg secukinumab a determinat un răspuns terapeutic semnificativ statistic mai mare comparativ cu cel obținut cu placebo. Administrarea dozei de 150mg de secukinumab nu a adus nici un beneficiu terapeutic, față de placebo, pentru această categorie de pacienți.

Datele de eficacitate obținute pe subgrupuri populaționale au fost interpretate cu precauție, deoarece nu a fost efectuată nici o ajustare a controlul riscului alfa, numărul de pacienți tratați anterior cu anti-TNF a fost mic (33 dintre pacienții care au primit doza de 300mg), iar intervalele de încredere a riscului relativ versus placebo au fost foarte largi.

În tabelele următoare sunt prezentate rezultatele obținute în privința obiectivului principal și a obiectivelor secundare.

Tabel 4: Pacienți care au obținut în S24 răspuns terapeutic utilizând criteriile ACR 20

FUTURE 2	Sécukinumab 75 mg N=99	Sécukinumab 150 mg N=100	Sécukinumab 300 mg N=100	Placebo N=98
ANALIZA PRINCIPALĂ				
<i>Răspuns ACR 20 la S24, n/N (%)</i>	29/99 (29,3)	51/100 (51,0)	54/100 (54,0)	15/98 (15,3)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p ajustat</i>	2,32 [1,14 ; 4,73] 0,039	6,52 [3,25 ; 13,08] <0,0001	6,81 [3,42 ; 13,56] <0,0001	-
ANALIZA PE SUBGRUPURI				
NAIVI LA ANTI-TNF				
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	24/65 (36,9)	40/63 (63,5)	39/67 (58,2)	10/63 (15,9)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	3,17 [1,36, 7,40] =0,0075	9,99 [4,22, 23,66] <0,0001	7,77 [3,36, 17,98] <0,0001	
PRETRATAȚI CU ANTI-TNF				
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	5/34 (14,7)	11/37 (29,7)	15/33 (45,5)	5/35 (14,3)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	1,03 [0,27 ; 3,95] Nesemnificativ	2,55 [0,78 ; 8,32] Nesemnificativ	4,97 [1,53 ; 16,15] 0,0077	
TRATAMENT CONCOMITENT CU METOTREXAT				
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	21/47 (44,7)	21/44 (47,7)	24/44 (54,5)	10/50 (20)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo</i>	3,23 [1,31, 7,95] 0,01	3,71 [1,49, 9,26] 0,005	4,86 [1,95, 12,12] 0,0007	



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
 Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

<i>p neajustat</i>				
FĂRĂ TRATAMENT CU METOTREXAT				
<i>Răspuns ACR20 la S24, n/N (%)</i>	8/52 (15,4)	30/56 (53,6)	30/56 (53,6)	5/48 (10,4)
<i>Riscul relativ [IC95] versus placebo p neajustat</i>	1,55 [0,47, 5,15] Nesemnificativ	11,49 [3,87, 34,17] <0,0001	9,81 [3,36, 28,61] <0,0001	

Tabel 5: Răspunsuri clinice obținute în studiul FUTURE 2

FUTURE 2	Sécukinumab 75 mg N=99	Sécukinumab 150 mg N=100	Sécukinumab 300 mg N=100	Placebo N=98
1. PASI 75	28%	48,3%	63,4%	16,3%
Riscul relativ [IC95] versus placebo p	2,07 [0,74 ; 5,81] Nesemnificativ	5,70 [2,12 ; 15,34] ≤0,0057	9,48, [3,33 ; 27,00] ≤0,0057	
2. PASI 90	-	32,8%	48,8%	9,3%
Riscul relativ [IC95] versus placebo p		6,36 [1,89 ; 21,47] ≤0,0057	10,74 [3,13 ; 36,84] ≤0,0057	
3. DAS28-CRP media diferenței versus placebo [IC95] p	-	-1,58 -0,62 [-0,98 ; -0,26] 0,0057	-1,61 -0,65 [-1,02 ; -0,29] 0,0013	-0,96
4. SF36-PCS media diferenței versus placebo [IC95] p	-	6,39 4,44 [2,05 ; 6,83] 0,0057	7,25 5,30 [2,91 ; 7,69] <0,0013	1,95
5. HAQ-DI media diferenței versus placebo [IC95] p	-	-0,48 -0,17 [-0,32 ; -0,02] Nesemnificativ	-0,56 -0,25 [-0,40 ; -0,10] 0,004	-0,31
5. ACR 50	-	35% 7,54 [3,11 ; 18,25] Nesemnificativ	35% 7,15 [2,97 ; 17,22] 0,004	7,1%
7. Dactilită Riscul relativ [IC95] versus placebo p	Grupuri terapeutice combinate: 53,2% 0,23 [0,07 ; 0,72] Nesemnificativ			85,2%
8. Entezită Riscul relativ [IC95] versus placebo p	Grupuri terapeutice combinate: 59,6% 0,39 [0,20 ; 0,77] Nesemnificativ			78,5%



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Rezultatele studiului au evidențiat menținerea eficacității secukinumabului timp de un an de zile.

Siguranța secukinumabului

Durata medie de expunere la secukinumab a fost de 630,9 zile în studiul FUTURE 1 și respectiv de 417 zile în studiul FUTURE 2.

Incidența evenimentelor adverse raportate de 100 pacienți per an, a fost

- în primul studiu, de 155,9 în grupul tratat cu secukinumab 75mg și de 199,4 în grupul tratat cu secukinumab 150mg
- în cel de-al doilea studiu, de 175,3 în grupul care a primit secukinumab 75 mg, 209 în grupul care a primit secukinumab 150mg și 189,1 în grupul tratat cu secukinumab 300mg.

Evenimentele adverse cele mai frecvent raportate în cele două studii au fost infecțiile (62,4% în grupul tratat cu 75mg secukinumab, 74% în grupul tratat cu secukinumab în doză de 150mg-în studiul FUTURE 1 și 75,8% în grupul tratat cu 75mg secukinumab, 85,1% în grupul tratat cu secukinumab în doză de 150mg și de 78,7% în grupul tratat cu 300mg-în studiul FUTURE 2)

Frecvența evenimentelor adverse care au determinat întreruperea tratamentului a fost:

- în primul studiu
 - ✓ 5,8% în grupul tratat cu secukinumab 75mg
 - ✓ 3,4% în grupul tratat cu secukinumab 150mg,
- în cel de-al doilea studiu,
 - ✓ 4% în grupul tratat cu secukinumab 75mg
 - ✓ 2,8% în grupul tratat cu secukinumab 150mg
 - ✓ 2,1% în grupul tratat cu secukinumab 300mg.

Frecvența evenimentelor adverse grave înregistrate:

- în primul studiu
 - ✓ a fost de 11% în grupul tratat cu secukinumab 75mg
 - ✓ a fost de 17,3% în grupul tratat cu secukinumab 150mg
- în cel de-al doilea studiu
 - ✓ a fost de 12,1% în grupul tratat cu 75mg secukinumab.
 - ✓ a fost de 5,6% în grupul tratat cu 150mg secukinumab
 - ✓ a fost de 6,9% în grupul tratat cu doza de 300mg secukinumab.

În primul studiu au fost raportate două decese (cauzate de AVC și IMA) în grupul tratat cu doza de 75 mg secukinumab, dar acestea nu au fost considerate ca fiind datorate medicamentului administrat. În cel de-al doilea studiu nu au fost raportate decese.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Per ansamblu, profilul de siguranță al secukinumabului în artrita psoriazică este asemănător profilurilor de siguranță observate în psoriazis și spondilartrita ankilozantă, nefiind identificat nici un eveniment advers nou.

Riscurile identificate legate de administrarea secukinumabului au fost:

- ❖ infecții
- ❖ neutropenie
- ❖ hipersensibilitate,

iar riscurile potențiale au fost:

- tumori maligne nespecifice
- evenimente cardiovasculare majore
- imunogenicitate
- boala Crohn
- reactivarea hepatitei B
- interacțiunea cu vaccinurile vii.

Având în vedere cele prezentate precum și recomandările ghidului EULAR din 2015, experții francezi au considerat că secukinumabul aduce un beneficiu terapeutic moderat în artrita psoriazică.

Comparativ cu alte terapii destinate aceleiași afecțiuni, precum inhibitorii TNF alfa (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab și certolizumab pegol) sau ustekinumabul, secukinumabul nu prezintă nici un beneficiu terapeutic adițional.

Comisia de Transparență a acordat la 22 iunie 2016, avizul favorabil rambursării secukinumabului pentru administrarea în artrita psoriazică, în procent de 30%, prin sistemul asigurărilor de sănătate.

2.2. NICE/ SMC

NICE: Evaluarea medicamentului cu DCI Secukinumab ca opțiune terapeutică în artrita psoriazică este în prezent în curs de finalizare, raportul urmând a fi publicat pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Marea Britanie, în mai 2017 [3].

SMC: Autoritatea competentă din Scoția a evaluat medicamentul secukinumab ca monoterapie sau în asociere cu metotrexatul, pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară, de modificare a afecțiunii, cu medicamente antireumatice, a fost inadecvat [4].

Conform raportului publicat pe site-ul oficial, în data de 8 august 2016, **rambursarea a fost recomandată** restrictiv, pentru pacienții care au primit cel puțin două medicamente modificatoare a evoluției bolii considerate terapii standard pentru afecțiunea reumatică.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Experții scoțieni au evaluat eficacitatea și siguranța medicamentului secukinumab pe baza rezultatelor provenite din studiul clinic cu protocol FUTURE 2, fiind amintite și rezultatele studiului clinic cu protocol FUTURE 1 (cele două studii au fost descrise la punctul 2.1.).

Obiectivul principal al studiului FUTURE 2 a fost atins de 54% (Odds ratio versus placebo=6,81%, valoarea $p < 0,0001$) dintre pacienții care au fost tratați cu secukinumab administrat în doză de 300mg și respectiv de 51% dintre pacienții care au primit doza de 150mg (Odds ratio versus placebo=6,52 %, valoarea $p < 0,0001$).

Rezultatele privind obiectivele secundare au arătat următoarele:

- ✓ secukinumabul a ameliorat comparativ cu placebo, simptomele articulare (evaluate prin utilizarea scorului de activitate al bolii → DAS28-CRP) fiind obținute valori de -0,62 pentru secukinumab administrat în doză de 150mg și de -0,65 pentru secukinumab administrat în doză de 300mg
- ✓ 35% dintre pacienții care au primit secukinumab (150 mg și 300mg) au prezentat ameliorarea afecțiunii reumatice cu 50% conform criteriilor ACR50 versus 7,1% dintre pacienții tratați cu placebo
- ✓ dactilita s-a remis la 50% dintre pacienții care au primit secukinumab în doză de 150mg, la 56% dintre pacienții care au primit secukinumab în doză de 300mg și respectiv la 15% dintre pacienții care au primit placebo
- ✓ entezita s-a remis la 42% dintre pacienții care au primit secukinumab în doză de 150mg, la 48% dintre pacienții care au primit secukinumab în doză de 300mg și respectiv la 22% dintre pacienții care au primit placebo
- ✓ secukinumabul a demonstrat, comparativ cu placebo, reducerea substanțială a gradului de extindere a psoriazisului precum a severității afecțiunii cutanate psoriatică, la un procent semnificativ de pacienți:
 - 48% dintre pacienții tratați cu secukinumab în doză de 150mg, 63% dintre pacienții tratați cu secukinumab 300mg și 16% dintre pacienții care au primit placebo, au prezentat ameliorarea cu cel puțin 75% a indexului de severitate și de afectare psoriatică (valoarea p versus placebo $< 0,01$)
 - 33% dintre pacienții tratați cu secukinumab în doză de 150mg, 49% dintre pacienții tratați cu secukinumab 300mg și 9,3% dintre pacienții care au primit placebo, au prezentat ameliorarea cu cel puțin 90% a indexului de severitate și de afectare psoriatică (valoarea p versus placebo $< 0,01$).
- ✓ indiferent de doza administrată (150 mg sau 300mg), secukinumabul a determinat după 24 de săptămâni, comparativ cu placebo, ameliorarea semnificativă a stării pacienților, apreciată prin utilizarea scalei SF36-PCS
- ✓ indexul de dizabilitate nu a fost semnificativ influențat de doza de 150mg de secukinumab comparativ cu placebo; în schimb, doza de 300mg, a determinat îmbunătățirea semnificativă statistic, a indexului de dizabilitate, comparativ cu placebo, diferența dintre cele două terapii fiind însă mult mai mică decât pragul minim stabilit pentru obținerea unui efect important clinic



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ✓ secukinumabul, față de placebo, a influențat pozitiv și alți parametrii, precum starea mentală, fatigabilitatea și calitatea vieții pacienților cu artrită psoriazică
- ✓ ratele de răspuns (ACR sau PASI), obținute în urma administrării de secukinumab la pacienții naivi anti TNF, au fost similare în grupurile tratate cu doza de 150 mg și respectiv 300mg,
- ✓ secukinumabul administrat în doză de 300mg a determinat obținerea unor rate crescute de răspunsuri terapeutice la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la terapia anterioară cu inhibitori TNF alfa, comparativ cu doza de 150mg.

Rezultatele obținute în studiul FUTURE 1 au evidențiat efectul benefic al secukinumabului comparativ cu placebo:

- 50% dintre pacienții tratați cu secukinumab în doză de 150 mg au obținut un răspuns terapeutic conform criteriilor ACR20, comparativ cu 17% dintre pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$)
- alți parametri urmăriți în studiu (PASI 75, PASI 90, DAS28-CRP, SF36 PCS, HAQ-DI, răspunsul la criteriile ACR50, remiterea dactilitei sau entezitei) au fost favorabil influențați (efecte semnificativ statistice) de administrarea secukinumabului
- progresia radiologică a fost influențată într-un grad mai mic semnificativ statistic, de administrarea secukinumabului, comparativ cu placebo, însă semnificația clinică a diferenței dintre cele două terapii nu a putut fi stabilită.

În studiul FUTURE 2,

- până în săptămâna 16, au fost raportate rate similare de evenimente adverse: 57% dintre pacienții tratați cu doza de 150mg secukinumab au raportat evenimente adverse versus 56% dintre pacienții care au primit doza de 300mg secukinumab versus 58% pacienți care au primit placebo.
- până în săptămâna 52, 82% dintre pacienții cărora li s-a administrat secukinumab 150mg au prezentat evenimente adverse, versus 78% dintre pacienții tratați cu doza de 300mg secukinumab versus 62% dintre pacienții care au primit placebo.
- incidența evenimentelor adverse a fost 5,1, 6,4 și respectiv 8,6 în grupurile pacienților tratați cu secukinumab în doze de 150mg, 300mg și respectiv placebo
- sinuzita și artropatia psoriazică au fost evenimentele adverse raportate cel mai frecvent, având incidența cea mai mare
- incidența infecțiilor a fost mai mică în grupurile tratate cu secukinumab față de cea raportată în grupul tratat cu placebo (incidența a fost 87, 79 și respectiv 108 în grupurile tratate cu 150mg secukinumab, 300mg secukinumab și placebo)
- un singur pacient care inițial a primit placebo și ulterior, în săptămâna 24, a fost tratat cu secukinumab în doză de 150mg a dezvoltat anticorpi anti-secukinumab, necesitând tratament de urgență.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- 3 pacienți tratați cu secukinumab au dezvoltat carcinom cu celule scuamoase, eveniment advers care a determinat întreruperea tratamentului (2 pacienți au fost tratați cu doza de 75mg și 1 pacient a fost tratat cu doza de 150mg).

Sub aspect economic, terapia cu secukinumab raportată la alte tratamente antireumatice, precum apremilast, ustekinumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept și golimumab, s-a dovedit a fi mai scumpă, însă costul terapiei cu secukinumab în cadrul schemei de acces a pacienților, a devenit acceptabil, în opinia experților scoțieni.

Raportat la infliximab și infliximab biosimilar, secukinumabul ar produce beneficii economice, conform analizei prezentate de solicitant și validate de către evaluatorii scoțieni.

2.3. IQWIG/GB-A

IQWIG: Raportul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Secukinumab indicat în artrita psoriazică a fost publicat pe site-ul oficial al Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate din Germania [5]. Conform raportului A15-53, datat 10 martie 2016, secukinumabul, administrat fie în monoterapie fie asociat metotrexatului, nu prezintă nici un beneficiu terapeutic adițional în artrita psoriazică, raportat la inhibitorii TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab), administrați fie în monoterapie fie asociați metotrexatului. Comparatorii au fost propuși de către experții din cadrul Comitetului Federal Comun.

Absența beneficiului adițional a fost argumentată prin lipsa depunerii de către solicitant a studiilor clinice adecvate care să compare secukinumabul cu terapiile recomandate.

În raport se precizează că existența unui posibil beneficiu economic al secukinumabului comparativ cu inhibitorii TNF alfa urmează a fi stabilit de către experții Comitetului Federal Comun.

GB-A: Pe site-ul Comitetului Federal Comun nu a fost publicat raportul de evaluare al secukinumabului cu indicația de administrare în artrita psoriazică.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor din formularul de cerere și declarației Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață, medicamentul cu DCI secukinumab este rambursat în 12 state membre ale Uniunii Europene pentru a fi administrat în indicația menționată la punctul 1.9. Acestea sunt: Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Marea Britanie, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia. Solicitantul a precizat în documentele depuse că exceptând Franței, unde procentul de rambursare al secukinumabului este de 65%, celelalte state membre ale Uniunii Europene rambursează medicamentul în procent de 100%.

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI CLINIC EUROPEAN PRIVIND TRATAMENTUL ÎN ARTRITA PSORIAZICĂ

Recomandările privind managementul artritei psoriazice din ghidul Ligii Europene contra



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Afecțiunilor Reumatice (EULAR), publicat în 2015, sunt [6]:

- 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 a 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 a evoluției bolii, sunt indicați la pacienții cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modulator al evoluției bolii (grad de recomandare B)
- medicamentele biologice modificatoare a 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, modulator al evoluției bolii și pentru care inhibitorii TNF alfa sunt contraindicați (grad de recomandare B)
- inhibitorii de fosfodiesterază 4 ce aparțin clasei de medicamentele de sinteză, modificatoare a evoluției bolii, sunt indicați pacienților cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modulator al evoluției bolii și pentru care medicamentele biologice modificatoare a evoluției bolii sunt contraindicate (grad de recomandare B)
- medicamentele biologice modificatoare a 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 a 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).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparatori următoarele medicamente: adalimumabum, etanerceptum, golimumab și infliximabum.

Conform O.M.S 860/2014, modificat și completat prin O.M.S. 387/2015, următoarele 3 medicamente respectă definiția comparatorului: adalimumabum, etanerceptum și golimumabul.

Întrucât infliximabum nu are aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu secukinumabul, nu poate fi considerat comparator pentru medicamentul evaluat.

Calculul costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea octombrie 2016.

Secukinumab

Cosentyx 150 mg (Novartis Europharm Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie cu două seringi/stilouri preumplute x 1 ml soluție injectabilă, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6308,35 lei și respectiv în cutie cu o seringă/stilou preumplut x 1 ml soluție injectabilă, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3189,60 lei.

Întrucât solicitantul a menționat în dosarul depus o singură formă de ambalaj (cea corespunzătoare unui preț mai mic) calculul costului terapiei a fost efectuat utilizând doar forma comercială propusă spre evaluare.

Conform RCP-ului **Cosentyx**, pentru tratamentul artritei psoriazice, la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau la pacienți care nu au răspuns corespunzător la medicamente anti-TNFalfa, doza recomandată de secukinumab este de 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, cu o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2 și 3, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere începând cu săptămâna 4. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg.

În aceste condiții, costul anual utilizând Cosentyx administrat în doză de 300mg este de **95.688 lei** [3189,60 lei PVA/UT x 2X 15 doze (4 de încărcare în prima lună + 11 doze de întreținere)].

Conform RCP-ului **Cosentyx**, la alți pacienți, doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2 și 3, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere începând cu săptămâna 4.

În aceste condiții, costul anual al terapiei cu Cosentyx administrat în doză de 150 mg este de **47.844,00 lei** [3189,60 lei PVA/UT x 15 doze (4 de încărcare în prima lună + 11 de întreținere)].

Adalimumabum (DC Humira)

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, cu un cost de 1956,55 lei/UT.

Conform RCP, în tratamentul artritei psoriazice, doza recomandată de Humira este de 40 mg,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

administrată o dată la 2 săptămâni, ca doză unică, subcutanat.

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.

Costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este de **50.870,30 lei** (1956,55 lei PVA/doza x 26 doze).

Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea de Cosentyx în doză de 300mg generează cheltuieli cu 88,10% mai mari decât terapia cu Humira, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea de Cosentyx în doză de 150mg generează cheltuieli cu 5,95% mai mici decât terapia cu Humira, determinând un impact bugetar negativ față de comparator.

Etanerceptum (DC Enbrel)

Enbrel 25 mg (Pfizer Limited, Marea Britanie) este comercializat în cutie x 4 seringi preumplute + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 1985,11 lei, cu un cost de 496,28 lei/UT.

Enbrel 50 mg este comercializat atât sub formă de seringă preumplută, cât și stilou injector, forma de ambalare fiind identică: cutie x 4 seringi preumplute/stilou injector + 4 tampoane cu alcool medicinal, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3903,12 lei, cu un cost de 975,78 lei/UT.

Conform RCP-ului **Enbrel**, în tratamentul artritei psoriazice, doza recomandată este de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

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 care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Costul anual al tratamentului administrat săptămânal cu două doze de 25 mg (timp de 52 săptămâni) este **51.613,12 lei** (496,28 lei/UT x 2 x 52).

Comparând costurile celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 300mg generează cheltuieli cu 85,39% mai mari decât Enbrel 25 mg, rezultând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

Comparând costurile celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 150mg generează cheltuieli cu 7,30% mai mici decât Enbrel 25 mg, rezultând un impact bugetar negativ față de comparator.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Costul tratamentului anual pentru o administrare săptămânală a unei singure doze de 50 mg, timp de 52 săptămâni, este **50.740,56 lei** (975,78 lei/UT x 52).

Comparând costurile celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că utilizând medicamentul Cosentyx în doză de 300mg se generează cheltuieli cu 88,58% mai mari decât utilizând Enbrel 50 mg, determinând un impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

Comparând costurile celor două terapii, pe aceeași perioadă (1 an), se constată că utilizând medicamentul Cosentyx în doză de 150mg se generează cheltuieli cu 5,71% mai mici decât utilizând Enbrel 50 mg, determinând un impact bugetar negativ față de acest comparator.

Etanerceptum (biosimilar; DC Benepali)

Benepali 50 mg este comercializat sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută/stilou injector, forma de ambalare fiind cutie x 4 seringi preumplute/stilou, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3136,66 lei, cu un cost de 784,16 lei/UT.

Conform RCP-ului **Benepali 50 mg**, în tratamentul artritei psoriazice, doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe săptămână.

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 care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Costul anual al terapiei cu Benepali (50 mg) este de **40.776,32 lei** (784,16 lei PVA/doza x 52 doze).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 300mg generează cheltuieli cu 134,67% mai mari decât Benepali, rezultând un impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 150mg generează cheltuieli cu 17,33% mai mari decât Benepali, rezultând un impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

Golimumab (DC Simponi)

Simponi 50 mg este comercializat sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută/stilou injector, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3988,47 lei/UT.

Conform RCP-ului **Simponi 50 mg**, în tratamentul artritei psoriazice, doza recomandată este de 50 mg administrată o dată pe lună, în aceeași dată a fiecărei luni.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12-14 săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.

Costul anual al terapiei cu Simponi (50 mg) este de **47.861,64 lei** (3988,47 lei PVA/doza x 12 doze).

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 300mg generează cheltuieli cu 99,93% mai mari decât Simponi, determinând un impact bugetar pozitiv față de acest comparator.

Din compararea costurilor celor două terapii, se constată că administrarea medicamentului Cosentyx în doză de 150mg generează cheltuieli cu 0,04% mai mici decât Simponi, determinând un impact bugetar neutru față de acest comparator.

6.1. PUNCTAJ pentru Cosentyx administrat în doză de 300mg

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 2	7	37
1.2.NICE–raport de evaluare nepublicat SMC–raport de evaluare publicat, cu aviz favorabil rambursării	15	
1.3 IQWIG–raport de evaluare publicat GB-A –raport de evaluare nepublicat	15	
2. Statutul de compensare al DCI secukinumab în statele membre ale UE	20	20
3. Costurile terapiei – Cosentyx administrat în doză de 300mg produce un impact bugetar pozitiv față de comparatorii Humira, Enbrel, Benepali și Simponi	0	0
TOTAL PUNCTAJ		57 puncte



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

6.2. PUNCTAJ pentru Cosentyx administrat în doză de 150mg

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 2	7	37
1.2.NICE–raport de evaluare nepublicat SMC–raport de evaluare publicat, cu aviz favorabil rambursării	15	
1.3 IQWIG–raport de evaluare publicat GB-A –raport de evaluare nepublicat	15	
2. Statutul de compensare al DCI secukinumab în statele membre ale UE	20	20
3. Costurile terapiei – Cosentyx administrat în doză de 150mg produce un impact bugetar negativ față de comparatorii Humira și Enbrel	30	30
TOTAL PUNCTAJ		87 puncte
3. Costurile terapiei – Cosentyx administrat în doză de 150mg produce un impact bugetar pozitiv față de comparatorul Benepali	0	0
TOTAL PUNCTAJ		57 puncte
3. Costurile terapiei – Cosentyx administrat în doză de 150mg produce un impact bugetar neutru față de comparatorul Simponi	15	15
TOTAL PUNCTAJ		72 puncte

7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, modificat și completat prin O.M.S.387/2015, medicamentul cu DCI Secukinumab administrat în doză de 300mg **nu întrunește punctajul de includere** 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.

Conform O.M.S. 861/2014, modificat și completat prin O.M.S.387/2015, medicamentul cu DCI Secukinumab administrat în doză de 150mg 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.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI secukinumab, cu doza de 150mg**, pentru indicația: *„în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară, de modificare a afecțiunii, cu medicamente antireumatice, a fost inadecvat”, cu adresabilitate către pacienții naivi la terapia cu inhibitori TNF alfa.*

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf, accesat în martie 2017
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, COSENTYX 150 mg, solution injectable en stylo préremplie, *Avis* 22 juin 2016 http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf, accesat în martie 2017
3. NICE guidance , <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag521>, accesat în martie 2017
4. SMC No. (1167/16), secukinumab 150mg solution for injection in pre-filled pen and pre-filled syringe (Cosentyx®), https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_SA_FINAL_July_2016_for_website.pdf, accesat în martie 2017
5. IQWiG, *Secukinumab* (new therapeutic indication) – *Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, https://www.iqwig.de/download/A15-53_Secukinumab-new-therapeutic-indication_Extract-of-dossier-assessment.pdf, accesat în martie 2017
6. 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> accesat în martie 2017

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

