



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: CLADRIBINUM

**INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurentă foarte activă,
definită prin caracteristici clinice sau imagistice**

Data depunerii dosarului

15.06.2020

Numărul dosarului

9533

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cladribinum
- 1.2. DC: Mavenclad 10 mg comprimate
- 1.3. Cod ATC: L04AA40
- 1.4. Data eliberării APP: 22 August 2017
- 1.5. Deținătorul de APP: Merck Europe B.V, Olanda
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| Forma farmaceutică | comprimate |
|-----------------------|---|
| Concentrații | 10 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 6 compr. (ambalaj tip portofel) |
| | Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 1 compr. (ambalaj tip portofel) |
| | Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-Al x 4 compr. (ambalaj tip portofel) |

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 :

| | |
|--|---------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 6 compr. | 52.386,66 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 6 compr. | 8.731,11 lei |
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 1 compr. | 8.790,17 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/ AI/ PVC-Al x 1 compr. | 8.790,17 lei |
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-Al x 4 compr. | 34.948,06 lei |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mavenclad 10 mg comprimate, Cutie cu blist. OPA/AI/PVC-Al x 4 compr. | 8.737,01 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Mavenclad

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului |
|--|--|---|
| Mavenclad este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice. | Doza cumulativă recomandată de MAVENCLAD este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni și una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei | După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 și 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată. |



| | | |
|--|--|--|
| | doze zilnice unice, în funcție de greutatea corporală. | |
|--|--|--|

Alte informații din RCP Mavenclad:

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu Mavenclad în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu Mavenclad în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze Mavenclad.

1. Precizări DETM

Conform OMS 861/2014 modificat și completat prin OMS 1353 din 31.07.2020, pct I, Metodologia de evaluare, cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de priorizare, subpunctul 1, *medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neinclușdere, ca urmare a nedeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe;*

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului cu DC Mavenclad 10 mg comprimate, având indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul nefavorabil rambursării acordat la data de 19 septembrie 2018, **beneficiul terapeutic asociat terapiei cu Mavenclad** fiind considerat de către experții francezi ca fiind **insuficient** pentru a justifica rambursarea. Următoarele medicamente au fost considerate comparator pentru cladribinum: fingolimod, natalizumab, alemtuzumab și ocrelizumab.

La data de 27 mai 2020 a fost emis de către Comisia pentru Transparența un nou raport pentru Cladribina cu indicația specificată la punctul 1.9. Conform reevaluării, medicamentul Mavenclad a primit aviz favorabil pentru rambursare pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroza multiplă recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice. Serviciul medical oferit de acum este **slab** pentru această indicație.



2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu în data de 6 decembrie 2017, raportul de evaluare a medicamentului cu DCI Cladribinum având indicația menționată la punctul 1.9 (ta 493). Rezultatul evaluării tehnice a fost recomandarea de rambursare a medicamentului în două situații:

- evoluția severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive, caracterizată prin înregistrarea a cel puțin 2 recăderi în anul precedent și prezența a cel puțin unei leziuni identificate la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium la examenul RMN efectuat înainte de inițierea terapiei *sau*
- răspuns inadecvat la terapia cu medicamente modificate ale evoluției bolii, definit prin raportarea unei recăderi în anul precedent și existența dovezilor de activitate a sclerozei multiple recurent-remisive pe RMN.

La data evaluării tehnice, de către experții institutului britanic, erau rambursate următoarele terapii pentru scleroza multiplă recurentă: alemtuzumab, daclizumab, fingolimod și natalizumab. Evaluarea medicamentului cladribină s-a axat pe 2 categorii populaționale care asociau un indice de activitate al bolii foarte crescut, ca de exemplu:

- pacienți care prezentau o evoluție severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive;
- pacienți care nu au fost tratați optim pentru scleroza multiplă recurent-remisivă.

Rezultatele studiului Clarity analizat de către experții britanici au evidențiat că terapia cu cladribină determină reducerea ratei de recădere anuală și încetinește progresia dizabilității, comparativ cu placebo, pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă. Eficacitatea cladribinei evaluată în condiții „*real life*”, pentru cele 2 populații de pacienți nu a fost dovedită, însă cel mai probabil este superioară terapiei cu placebo.

Rezultatele analizei indirecte efectuate au fost considerate insuficiente pentru a demonstra că terapia cu cladribină este superioară sau inferioară altor opțiuni terapeutice recomandate în cazul celor 2 categorii de pacienți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Raportul de evaluare publicat pe site-ul autorității competente în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția la data de 12 februarie 2018 având nr. 1300/18 prezintă avizul favorabil rambursării pentru medicamentul cladribină având indicația menționată la punctul 1.9. Recomandarea de rambursare a fost acordată **restrictiv** pentru 2 categorii de pacienți:



- pacienți care prezentau o evoluție severă și rapidă a sclerozei multiple recurent-remisive, caracterizată prin înregistrarea a cel puțin 2 recăderi în anul precedent indiferent de administrarea unui tratament și prezența a cel puțin unei leziuni identificate la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium;
- pacienți netratați optim pentru scleroză multiplă recurent-remisivă, respectiv pacienți care prezintă una sau mai multe recăderi în anul precedent fiind tratați cu medicamente modificatoare ale evoluției bolii și care prezintă cel puțin o leziune la nivel T1 hipercaptantă de gadolinium sau prin prezența a 9 leziuni la nivel T2.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Raportul de evaluare a medicamentului Cladribinum având indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWIG) din Germania, fiind datat 27.02.2018. Conform acestuia, **nu a fost dovedit niciun beneficiu terapeutic adițional** al terapiei cu cladribină, comparativ cu tratamentele rambursate, pentru niciunul dintre subgrupurile populaționale identificate.

2.5. ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Raportul datat 17 mai 2018 publicat pe site-ul Comitetului Federal Comun privind rambursarea medicamentului cladribină, nu menționează nicio restricție față de RCP Mavenclad privind indicația sau alte recomandări incluse în RCP.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI cladribinum este compensat în **18** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia. Nivelul de rambursare a medicamentului amintit în toate statele membre UE menționate a fost de 100%.

4. Date despre studiile clinice cu Mavenclad

Conform datelor puse la dispoziție de către aplicant, pe teritoriul României s-au derulat sau sunt în curs de derulare 3 studii clinice pentru Mavenclad în indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.*”



✚ Studiul clinic ORACLE MS: *"Oral Cladribine in Early Multiple Sclerosis (MS) (ORACLE MS)*, un studiu de fază III, multicentric, randomizat, dublu orb, placebo-controlat. Studiul s-a desfășurat în România și a avut 4 centre de înrolare. Studiul a înrolat pacienți cu un episod demielinizant cu risc de conversie în scleroza multiplă.

✚ Studiul clinic PREMIERE: *"Prospective Observational Long-term Safety Registry of Multiple Sclerosis Participants Who Have Participated in Cladribine Clinical Trials (PREMIERE)*. Studiul s-a desfășurat în România și a avut 1 centru de înrolare cu 19 pacienți înrolați. Scopul acestui studiu este de colectarea pe termen lung a datelor de siguranță privind cladribina orală.

✚ Studiul clinic CLASSIC MS: *"Evaluating the long term outcomes and durability of effect following treatment of cladribine tablets for multiple sclerosis: an exploratory phase IV ambispective study of patients who previously participated in CLARITY/CLARITY-EXT and ORACLE MS clinical trial (CLASSIC MS)*. Studiul s-a desfășurat în România și a avut 3 centre de înrolare cu 11 pacienți înrolați.

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Solicitantul a propus drept comparator pentru DCI Cladribinum, DCI Natalizumabum. Conform RCP Tysabri, indicația aprobată de către Agenția Europeană a Medicamentului este „TYSABRI este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă, foarte activă, pentru următoarele categorii de pacienți:

- *Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB); sau*
- *Pacienții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă."*

Prevederile OMS/CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, aferente DCI Natalizumabum sunt: *"Indicații la inițierea terapiei:*

- *Medicament de linia a II-a pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.*
- *Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima linie în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).*



Conform raportului de evaluare a medicamentului Mavenclad, emis de către Comitetul pentru produse Medicamentoase de Uz Uman, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, accesibil la următoarea adresă de web:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf termenul de **scleroză multiplă recurentă** se referă la următoarele categorii de pacienți:

- Pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă sau recidivantă remitentă;
- Pacienți cu scleroză multiplă secundar progresivă.

Conform aceluiași raport de evaluare, forma recurent remisivă este caracterizată de exacerbări acute periodice și perioade de remisie, cu recuperare parțială sau completă, iar forma secundar progresivă se caracterizează printr-o rată scăzută de recăderi însă cu accentuarea progresivă a dizabilității.

Având în vedere răspunsul comisiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății cu nr. 18962/09.12.2020 și luând în considerare cele mai sus menționate, indicația aferentă DCI Natalizumabum este diferită de cea a medicamentului evaluat. În acest context, impactul bugetar nu poate fi estimat.

6. PUNCTAJ

| CRITERII DE EVALUARE | PUNCTAJ |
|--|---------------------|
| 1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) | |
| <i>1.1 HAS –Beneficiu terapeutic slab</i> | 7 |
| 2. ETM bazată pe cost-eficacitate | |
| <i>2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP</i> | 15 |
| <i>2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea cu restricții față de RCP</i> | |
| <i>2.3. IQWIG / G-BA- rapoarte publicate - DCI nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator</i> | 0 |
| 3. Statutul de compensare al DCI Cladribinum în statele membre ale UE – 18 țări | 25 |
| 3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; | 45 |
| 4. Costurile terapiei | |
| Impactul bugetar pozitiv fata de comparator | 0 |
| TOTAL PUNCTAJ | 70 de puncte |



7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Cladribinum** **întrunește 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.*

8. RECOMANDARE

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Cladribinum** pentru indicația:
„ tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.”

Raport finalizat in data de: 09.12.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu