MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

-

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IXEKIZUMABUM

INDICAŢIE*: Ixekizumabum are următoarele indicaţii de tratament:*

- ***Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică) - indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională***
- ***Spondiloartrită axială non-radiografică - indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamaţie indicate de concentraţiile crescute de proteină C reactivă (PCR) şi/sau de examenul imagistic prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat***

Data depunerii dosarului	**08.03.2021**
Număr dosar	**5013**

RAPORT POSTCONTESTATIE PUNCTAJ: 70

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ixekizumabum

1.2. DC: Taltz 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3. Cod ATC: L04AC13

1.4. Data eliberării APP: 25 aprilie 2016

1.5. Deținătorul APP : Eli Lilly & Company (Ireland) Limited

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentraţia	80 mg ixekizumab în 1 ml de soluție
Calea de administrare	injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 1 stilou injector preumplut

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165 din 24 iunie 2020 actualizat:

Mărimea ambalajului	**cutie x 1 stilou injector preumplut**
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	**4.258,56**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	**4.258,56**

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Taltz:

Indicaţia terapeutică :

Spondiloartrită axială

Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională.

Spondiloartrită axială non-radiografică

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamaţie indicate de concentraţiile crescute de proteină C reactivă (PCR) şi/sau de examenul imagistic prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 160 mg (două injecţii a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Mod de administrare: administrare subcutanată.

Taltz este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Soluția/seringa nu trebuie agitată.

După o instruire corespunzătoare în ceea ce privește tehnica de injectare subcutanată, pacienții își pot auto-administra Taltz dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că este cazul. Cu toate acestea, medicul ar trebui să asigure monitorizarea adecvată a acestor pacienți.

Dozele mai mici de 80 mg care necesită pregătire se vor administra numai de către un profesionist din domeniul sănătăţii.

Populații speciale

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.

2. SPONDILOARTRITA AXIALĂ - GENERALITĂŢI

Spondiloartritele (SpA) reprezintă un grup heterogen de boli (spondiloartrita anchilozantă/SA, artrita psoriazică/AP, artrita reactivă/AR, spondiloartrita din bolile inflamatorii intestinale/SpABII, spondiloartrita nediferenţiată/SpA nediferenţiată) încadrate în acestă categorie pe baza unor elemente clinice comune, investigaţii imagistice superpozabile şi apartenenţa la genotipul HLA-B27.

Spondiloartrita este împărțită în 3 subgrupe în funcție de prezentarea clinică predominantă: axială, articulară periferică sau entezică periferică. Spondiloartrita axială (SpAax) este o boală inflamatorie a scheletului axial asociată cu dureri semnificative și dizabilitate. Spondiloartrita axială (SpAax), inclusiv spondilita anchilozantă (SA) sau spondiloartrita axială radiografică și spondiloartrita axială non-radiografică (SpAax-nr), reprezintă principalele forme de artrită inflamatorie cronică care afectează scheletul axial. Distincţia între cele două entităţi se efectuează asupra prezenţei sau absenţei deteriorării structurale la nivel radiografic al articulației sacroiliace.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Spondiloartrita axială (SpAax) este un concept nou care, pe baza criteriilor de clasificare Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS), împarte pacienţii tineri sub 45 de ani cu durere lombară inflamatorie în 2 braţe de prezentare: imagistic (prezenţa sacroileitei) şi clinic (prezenţa antigenului HLA-B 27).

În ceea ce priveşte imagistica, pacienţii pot fi împărţiţi în pacienţi cu spondilită anchilozantă (SA), la care diagnosticul se stabileşte pe baza radiografiei (Rx) de articulaţii sacro-iliace (pensări de spaţii articulare, eroziuni) şi pacienţi cu spondiloartrită axială non-radiografică (SpAax-nr), la care diagnosticul se stabileşte prin rezonanţa magnetică (RMN) a articulaţiilor sacro-iliace (edem osos subcondral). Altfel spus, în SA modificările inflamatorii ale articulațiilor sacroiliace sau ale coloanei vertebrale pot fi observate pe raze X, iar SpAax-nr înseamnă că nu există leziuni structurale vizibile cu raze X, dar inflamația este vizibilă la RMN sau persoana are simptome.

Recent, pe baza studiilor s-a demonstrat faptul că pacienţii cu SpAax-nr prezintă aceleaşi caracteristici ale bolii ca şi cei cu SA aflaţi în stadiu precoce de boală.

Datele clinice demonstrează faptul că pacienţii cu SpAax-nr sunt cu predilecţie femei, ce prezintă mai rar nivele crescute ale proteinei C reactive şi au o prevalenţă mai scăzută a antigenului HLA-B 27. De asemenea, aceşti pacienţi evoluează către SA în 10% din cazuri, în decurs de 2 ani şi în 59% din cazuri în decurs de 10 ani, ***SpAax-nr şi SA fiind considerate etape evolutive ale aceleaşi suferinţe.***

Criteriile de clasificare ASAS pentru SpAax sunt prezentate în figura nr.1.

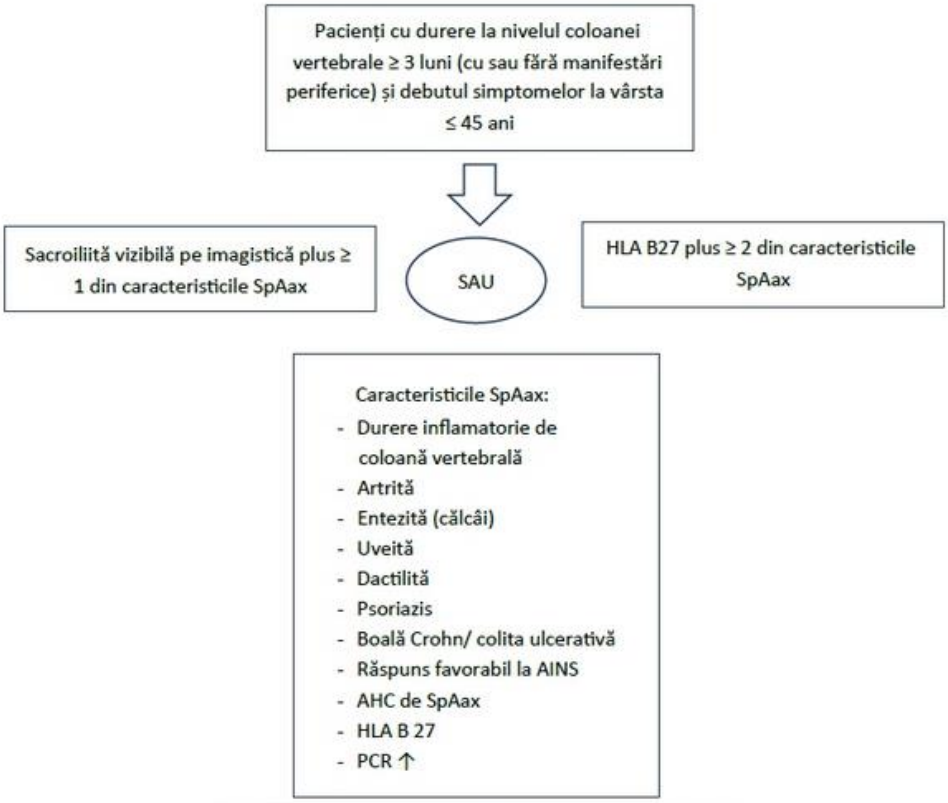

Figura 1. Criteriile de clasificare ASAS pentru SpAax

Termenul de SpAax-nr este folosit cel mai adesea pentru a indica acei pacienţi dintre cei cu SA care au numai afectare axială. Criteriile de clasificare ASAS din 2009 (figura 1) au fost concepute pentru a identifica pacienţii cu forme atipice sau precoce de boală şi care nu puteau fi clasificaţi pe baza criteriilor de clasificare New York modificate din 1984 (tabel nr.1).

Tabel nr.1. Criteriile New York modificate în 1984 pentru SA

Criteriu clinic: • Durere lombară joasă şi rigiditate > 3 luni, care cedează la mişcare şi nu se ameliorează în repaus • Limitarea mişcării coloanei lombare în plan frontal şi sagital • Limitarea expansiunii toracice conform vârstei şi sexului
Criteriu radiologic • Sacroileita grad ≥ 2 bilateral sau grad 3-4 unilateral
Diagnostic de SA dacă criteriul radiologic se asociază cu cel puţin un criteriu clinic

Principalul motiv pentru care s-a încercat această diferenţiere a pacienţilor a fost zvonul că inhibitorii de TNF-α utilizaţi în tratamentul pacienţilor cu SA ar putea fi folosiţi cu rezultate foarte bune şi în tratamentul pacienţilor cu SpAax-nr. Datele clinice au indicat faptul că, atât pacienţii cu SA, cât şi cei cu SpAax-nr au manifestări clinice comparabile, necesitând tratament indiferent de prezenţa sau nu a modificărilor radiologice.

Descoperirea căii interleukinei (IL) IL-23/IL-17 a dezvăluit molecule cheie implicate în patofiziologia SpAax. Această descoperire a propulsat generarea de anticorpi direcționați către IL-17A, care sunt foarte eficienți și demonstrează răspunsuri la tratamentul SpAax care sunt similare cu cele observate cu agenții anti-TNF. Constatarea că agenții care blochează IL-23 nu au fost eficienți în SpAax a fost o surpriză și sunt discutate în continuare mecanismele potențiale care stau la baza acestei lipse de răspuns. Agenții noi cu inhibare dublă a izoformelor IL-17A și F și unii agenți orali cu molecule mici care vizează calea Jak-STAT au demonstrat, de asemenea, eficacitate în SpAax.

SpAax este o afecţiune cronică potențial gravă cu manifestări reumatologice și extra-reumatologice cu impact fizic, social și profesional asupra pacienţilor.

3. EVALUĂRI INTERNAŢIONALE

3.1. HAS Franţa

Comitetul de Transparenţă a concluzionat, în avizul emis la data de 16 septembrie 2020, următoarele:

- Beneficiu ***moderat*** în tratamentul spondiloartritei axiale non-radiografice având în vedere, în principal, raportul eficacitate/efecte secundare considerat modest;
- Beneficiu ***important*** în tratamentul spondilitei anchilozante.

Concluziile Comitetului de Transparenţă s-au bazat pe considerentele de mai jos.

Beneficiul clinic – Spondiloartrita axială non-radiografică

Luând în considerare:

- impactul spondiloartritei axiale active non-radiografice asupra calităţii vieţii şi capacităţile funcţionale ale pacienților, în special la cei la care AINS au eșuat,
- prevalenţa acesteia,
- nevoia medicală parțial satisfăcută de inhibitorii TNF,
- demonstrarea superiorității ixekizumabului față de placebo în ceea ce privește activitatea bolii, capacitățile funcționale și calitatea vieții într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo efectuat pe 303 pacienți adulți cu tratament biologic naiv, cu spondiloartrita axială activă non-radiografică care au răspuns inadecvat la AINS, dar cu un efect modest al tratamentului,
- lipsa elementelor care susțin absența unei deteriorări a calităţii vieţii în absența datelor comparative față de inhibitorii TNF,
- lipsa oricărui impact demonstrat asupra organizării îngrijirilor (spitalizare, efecte adverse, etc.),
- răspunsul parțial la nevoia medicală identificată,

este puțin probabil ca TALTZ (ixekizumab) să aibă un impact suplimentar asupra sănătății pacienţilor în tratamentul spondiloartritei axiale non-radiografice.

Având în vedere toate aceste elemente, Comitetul consideră că beneficiul clinic al TALTZ (ixekizumab) este ***moderat*** în tratamentul spondiloartritei axiale active non-radiografice cu semne obiective de inflamație la adulții care au răspuns inadecvat la AINS.

Beneficiu clinic - Spondilita anchilozantă (spondiloartrita axială radiografică)

Luând în considerare:

- impactul spondilitei anchilozante active asupra calităţii vieţii şi capacităţilor funcţionale ale pacienților, în special la cei la care AINS au eșuat,
- prevalenţa acesteia,
- nevoia medicală satisfăcută parțial de inhibitorii de TNF și COSENTYX (secukinumab),
- demonstrarea superiorității ixekinumabului față de placebo în ceea ce privește activitatea bolii, capacitățile funcționale și calitatea vieții în două studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo controlate,

studii efectuate pe 341 de pacienți adulți cu tratament biologic naiv, cu spondilita anchilozantă activă, care au răspuns inadecvat la AINS și pe 316 pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la AINS și cel puțin unTNF,

- lipsa elementelor care susțin absența unei deteriorări a calităţii vieţii în absența datelor comparative față de comparatorii relevanți clinic, reprezentați de inhibitorii de TNF,
- lipsa oricărui impact demonstrat asupra organizării îngrijirilor (spitalizare, efecte adverse, etc.),
- răspunsul parțial la nevoia medicală identificată,

este puțin probabil ca TALTZ (ixekizumab) să aibă un impact suplimentar asupra sănătății pacienţilor în tratamentul spondilitei anchilozante.

Având în vedere toate aceste elemente, Comitetul consideră că beneficiul clinic al TALTZ (ixekizumab) este ***substanțial*** în tratamentul spondilitei anchilozante active la adulți care au răspuns inadecvat la AINS (1;2).

3.2.1. NICE

Concluziile ghidului de evaluare a DC Taltz pentru tratamentul spondiloartritei axiale, publicat pe site-ul NICE la data de 21 iulie 2021 au fost următoarele:

Ixekizumab ar trebui prescris pacienţilor cărora nu li se pot recomanda inhibitori ai TNF-α sau când terapia cu aceștia nu a avut rezultate suficient de bune. Cel mai solid comparator pentru aceste populații este terapia convențională. Dovezile din studiile COAST arată că ixekizumab este eficient în comparație cu placebo, care este un proxy pentru terapia convențională. Estimările cost-eficacitate ale companiei pentru ixekizumab comparativ cu terapia convențională folosind dovezile directe din studiile COAST au fost cuprinse în intervalul pe care NICE îl consideră în mod normal rentabil. *Prin urmare, ixekizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratamentul SA și nr-SpAax la adulți, când nu s-au obţinut rezultate suficient de bune cu inhibitorii TNF-alfa în controlul afecțiunii sau când aceștia nu sunt recomandaţi (4).*

3.2.2. SMC

Pe site-ul SMC este publicată informaţia conform căreia evaluarea DC Taltz pentru indicaţia de la punctul 1.9 este în curs de evaluare (5).

3.3. IQWIG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare al DCI Ixekizumab pentru tratamentul spondiloartritei axiale, finalizat de IQWIG la data de 20 octombrie 2020 sunt prezentate în tabelul nr.2.

Decizia finală emisă de G-BA la data de 21 ianuarie 2021 cu privire la cele 3 subindicaţii analizate ale tratamentului cu DC Taltz prezentate în tabelul nr.2, specifică faptul că terapia cu ixekizumab nu face dovada unui beneficiu suplimentar faţă de terapia comparativă adecvată (7;8):

Tabel nr.2. Evaluarea beneficiului Ixekizumab

Subindicaţia	Terapia comparativă adecvată	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat sau care nu tolerează terapia convențională	Un inhibitor de TNF-α (etanercept sau adalimumab sau infliximab sau golimumab sau certolizumab pegol) sau un inhibitor de IL-17 (secukinumab)	Beneficiul suplimentar nu este dovedit.
Pacienți adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat sau care sunt intoleranți la terapia anterioară cu DMARD	Schimbarea tratamentului cu un alt medicament biologic antireumatic modificator al bolii: inhibitor de TNF-α (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab) sau inhibitor de IL-17 (secukinumab)	Beneficiul suplimentar nu este dovedit.
Pacienți adulți cu spondiloartrită axială activă fără dovezi radiografice de spondilită anchilozantă, dar cu semne obiective de inflamație, așa cum sunt indicate de concentraţia crescută de PCR și/sau RMN, care au răspuns inadecvat la terapia convențională sau care sunt intoleranți la terapia convențională	Inhibitor de TNF-α (etanercept sau adalimumab sau golimumab sau certolizumab pegol)	Beneficiul suplimentar nu este dovedit.

4. STATUTUL DE COMPENSARE ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ŞI MAREA BRITANIE

Solicitantul a depus la dosar declaraţia pe proprie răspundere privind rambursarea tratamentului cu DCI Ixekizumab pentru indicaţia de la punctul 1.9., în **24** de ţări membre ale Uniunii Europene şi **Marea Britanie,** după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croaţia, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franţa, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia şi Ungaria.

5. Studiile clinice COAST-X, COAST-V ŞI COAST-W de evaluare a eficacităţii Ixekizumab

Spondiloartrita axială non-radiografică: studiul COAST-X

Solicitantul a depus la dosar autorizaţia de desfăşurare pe teritoriul României a studiului clinic intitulat: „A 52 week, muticenter, randomised, double-blind, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of Ixekizumab (LY2439821) in bDMARD naive pacients with nonradiographic axial spondyloarthritis”, conform protocolului nr. I1F-MC-RHBX din data de 18.01.2016 (studiul COAST-X).

Studiul s-a desfăşurat în următoarele locaţii: Spitalul Clinic "Sf.Maria", Secţia Reumatologie, Bucureşti; SC Centrul Medical Sana SRL, Secţia Reumatologie, Bucureşti şi Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţă "Sf. Apostol Andrei", Secţia Reumatologie, Constanţa.

În studiul COAST-X au fost înrolaţi un număr de 10 pacienţi români, 5 pacienţi în braţul placebo, 1 pacient în braţul de tratament cu ixekizumab 80 mg cu administrare la 4 săptămâni (IXE80Q4W) şi 4 pacienţi în braţul de tratament ixekizumab 80 mg cu administrare la 2 săptămâni (IXE80Q2W).

Ixekizumab este un anticorp monoclonal IgG4 care se leagă cu afinitate mare (< 3 pM) și specificitate de interleukina 17A (atât IL-17A cât și IL-17A/F). Concentrațiile crescute de IL-17A au fost implicate în patogenia psoriazisului prin promovarea proliferării și activării keratinocitelor, ca și în patogenia artritei psoriazice şi a spondiloartritei axiale prin declanşarea inflamaţiei ce determină apariţia eroziunilor osoase şi procesul patologic de formare de ţesut osos nou. Neutralizarea IL-17A de către ixekizumab inhibă aceste acțiuni. Ixekizumab nu se leagă la liganzii IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E sau IL-17F. Testele de legare in vitro au confirmat că ixekizumab nu se leagă de receptorii umani Fcγ I, IIa, și IIIa sau de receptorul pentru Complement C1q.

Studiul COAST-X a fost un studiu randomizat, dublu-orb, cu o perioadă controlată cu placebo de 52 de săptămâni, care a înscris un număr de 303 de pacienţi adulți (105 pacienţi au fost cuprinşi în grupul placebo, 96 în grupul ixekizumab 80 mg cu administrare la 4 săptămâni şi 102 pacienţi în grupul ixekizumab 80 mg cu administrare la 2 săptămâni), care prezentau spondiloartrită axială activă de cel puţin 3 luni. O condiţie preliminară a fost ca pacienţii să prezinte semne obiective de inflamaţie indicate de concentraţiile crescute ale proteinei C reactive (PCR) şi/sau sacroileită la examenul imagistic prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN), fără dovezi radiologice decisive de prezenţă a leziunilor structurale la nivelul articulaţiilor sacroiliace. Pacienţii prezentau boală activă conform Indexului Bath al activității bolii în spondilita anchilozantă (BASDAI) ≥4 şi scorului de durere spinală ≥4 pe o scală de evaluare numerică (*Numerical Rating Scale*, NRS) de la 0 la 10, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Pacienţilor li s-a administrat fie Taltz în doză de 80 mg sau de 160 mg în săptămâna 0, apoi în doze de 80 mg la intervale de 2 săptămâni (Q2W) sau de 4 săptămâni (Q4W), fie placebo. Ajustarea dozelor şi/sau iniţierea unor tratamente concomitente (AINS, cDMARD, corticosteroizi, analgezice) au fost permise începând cu săptămâna 16.

La momentul inițial al studiului, vârsta medie a pacienților era de 40,3 ani, iar majoritatea aveau sub 50 de ani (72,8%), cu un procent al populaţiei albe de 79,1% şi proporții similare de pacienți de sex masculin și feminin.

Vârsta medie la debutul SpAax a fost de 30,0 ani, durata medie a simptomelor de la debutul SpAax a fost de 10,7 ani, iar timpul mediu de la diagnosticarea SpAax a fost de 3,6 ani.

Un total de 73,7% dintre pacienți au fost HLA-B27 pozitiv. Nivelele medii ale activității bolii, măsurate luând în considerare valorile iniţiale ale indexurilor BASDAI și ale scorurilor ASDAS (Scorul de activitate a bolii în spondilita

anchilozantă) au fost echivalente cu o activitate a bolii înaltă până la foarte înaltă și au fost similare în grupurile de tratament (7,0 până la 7,3 și, respectiv, 3,78 până la 3,88).

Un total de 98,0% dintre pacienți au folosit anterior un agent sistemic nonbiologic și 9,9% au folosit un agent nesistemic nonbiologic.

Astfel, la momentul inițial al studiului:

- 38,9% dintre pacienți au administrat agenţi DMARD convenţionali
- 13,9% dintre pacienți au administrat corticosteroizi orali
- 89,8% dintre pacienți administrau AINS sau inhibitori de COX-2 și
- 19,1% dintre pacienţi administrau analgezice.

Obiectivul principal al studiului l-a constituit compararea ixekizumab 80 mg administrat la 2 săptămâni (Q2W) și 80 mg administrat la 4 săptămâni (Q4W) comparativ cu placebo, în tratamentul pacienților cu nr-axSpA, măsurat prin proporția de pacienții care obțin un răspuns ASAS40 în săptămâna 16 sau în săptămâna 52, în funcție de cerințele de reglementare regionale.

Obiectivele secundare majore ale studiului au fost compararea tratamentului cu ixekizumab 80 mg Q2W și 80 mg Q4W versus placebo în tratamentul pacienților cu nr-axSpA, măsurat prin:

- proporția de pacienți care obțin un răspuns ASAS40 în săptămâna 16 (pentru agențiile de reglementare care consideră săptămâna 52 ca obiectiv primar în scopuri de reglementare)
- modificări faţă de valorile iniţiale ale ASDAS în săptămâna 16 și în săptămâna 52
- modificări faţă de valorile iniţiale ale BASDAI în săptămâna 16 și săptămâna 52
- modificări faţă de valorile iniţiale ale SF-36 PCS în săptămâna 16 și în săptămâna 52
- proporția de pacienți care obțin ASDAS <2,1 în săptămâna 16 și în săptămâna 52 și
- modificări faţă de valorile iniţiale ale RMN-urilor articulaţiilor sacroiliace, RMI SIJ, (folosind scorul SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) în săptămâna 16.

Rezultatele privind eficacitatea tratamentului obţinute pentru săptămâna 16 sunt prezentate în tabelul nr.3.

Tabel nr.3. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 16 în cadrul studiului COAST-X, NRI [a,b]

	Taltz 80 mg Q4W[c] (N=96)	Placebo (N=105)	Diferenţa faţă de placebo [h]
Răspuns ASAS20[d], n (%), NRI	52 (54,2%)	41 (39,0%)	15,1 (1,5, 28,8)*
Răspuns ASAS40 [d,e], n (%), NRI	34 (35,4%)	20 (19,0%)	16,4 (4,2, 28,5)**
ASDAS			
Modificare faţă de valorile iniţiale *Valori iniţiale*	-1,1 *3,8*	-0,6 *3,8*	-0,5 (-0,8, -0,3) ***
Scor BASDAI			
Modificare faţă de valorile iniţiale *Valori iniţiale*	-2,2 *7,0*	-1,5 *7,2*	-0,7 (-1,3, -0,1) *
MRI SIJ SPARCC[f]			
Modificare faţă de valorile iniţiale *Valori iniţiale*	-3,4 *5,1*	-0,3 *6,3*	-3,1 (-4,6, -1,6) ***
ASDAS <2,1, n (%) (Grad scăzut de activitate a bolii), NRI[g]	26 (27,7%)	13 (12,4%)	15,3 (4,3, 26,3) **
SF-36 PCS			
Modificare faţă de valorile iniţiale *Valori iniţiale*	8,1 *33,5*	5,2 *32,6*	2,9 (0,6, 5,1) *

[a] *Abrevieri: N = numărul pacienţilor din populaţia în intenţie de tratament; NRI = imputaţia nonrespondenţilor (non-responder imputation); ASDAS = Scorul de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); BASDAI = Indexul Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CFB = modificarea mediei celor mai mici pătrate faţă de valorile iniţiale în săptămâna 16 (change from baseline); MRI SIJ SPARCC = Scorul de evaluare imagistică (RMN) a articulaţiei sacroiliace al Consorţiului Canadian de Cercetare în Spondiloartrită (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Scoring of the sacroiliac joint)*

[b] *Pacienţii cu date lipsă au fost consideraţi non-respondenţi*

[c] *În săptămâna 0, pacienţilor li s-au administrat doze de 80 mg sau de 160 mg de Taltz*

[d] *Un răspuns ASAS20 este definit printr-o ameliorare de ≥20% şi printr-o îmbunătăţire absolută faţă de iniţial cu ≥1 unitate (interval de la 1 la 10) pe cel puţin 3 din 4 domenii (evaluarea globală a pacientului, durerea la nivelul coloanei vertebrale, capacitate funcţională şi inflamaţie) şi absenţa oricărei agravări ≥20% şi cu ≥1 unitate (interval de la 1 la 10) pe domeniul rămas. Un răspuns ASAS40 este definit printr-o ameliorare de ≥40% şi o îmbunătăţire absolută faţă de iniţial cu ≥2 unităţi (interval de la 1 la 10) pe cel puţin 3 din 4 domenii şi prin absenţa oricărei agravări pe domeniul rămas.*

[e] *Obiectivul primar la săptămâna 16*

[f] *Numărul pacienţilor din populaţia ITT cu date RMN disponibile la momentul iniţial şi la săptămâna 16 este: Taltz, n = 85; PBO, n = 90.*

[g] *Pacienţii cu date lipsă au fost consideraţi non-respondenţi, Proporţiile sunt bazate pe numărul pacienţilor din populaţia ITT cu scor ASDAS iniţial ≥2,1*

[h] *Valorile raportate sunt reprezentate de diferenţa procentuală (IÎ 95%) pentru variabilele categorice şi diferenţa în ceea ce priveşte LSM (IÎ 95%) pentru variabilele continue.*

SF-36 PCS = Studiu privind rezultatele medicale din 36 de sondaje de sănătate

** p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 comparativ cu placebo.*

Obiectivul primar: proporția de pacienți cu răspuns ASAS40 în săptămâna 16

În săptămâna 16 (data analizei: 1 aprilie 2019), proporția de pacienți cu răspuns ASAS40 a fost mai mare în grupul tratat cu ixekizumab 80 mg Q4W (35,4%) comparativ cu grupul placebo (19,0%). Diferența de 16,4% a fost

semnificativă statistic la nivelul α de 5% (OR = 2,36; IC 95% [1,23; 4,51]; p = 0,009: grad de semnificație predefinit = 0,03).

De asemenea, în săptămâna 16, superioritatea grupului cu ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu placebo a fost semnificativă statistic, pentru toate obiectivele secundare prezentate în tabelul nr.3, în ordinea secvenței ierarhice prevăzute în protocol și a pragurilor de semnificație calculate conform regulilor predefinite de realocare a riscului α.

Tratament de salvare: între săptămânile 16 și 44, 144 de pacienți (47,5% dintre pacienții randomizați) au fost considerați cu răspuns inadecvat de către investigator și, ca urmare, li s-a administrat ixekizumab 80 mg Q2W (62, 40 și, respectiv, 42 de pacienți din grupurile placebo, IXE80Q4W și IXE80Q2W). Pentru o parte dintre ei (7%, 25% și 17%) a fost observat un răspuns ASAS40 la momentul deciziei investigatorului. Trebuie menționat faptul că la 5 pacienți (3,5%) din grupul de salvare li s-a inițiat ulterior un tratament anti-TNFα.

Rezultatele de eficacitate în săptămâna 52: un total de 265 de pacienți (87,5%) au finalizat faza de tratament dublu-orb de 52 de săptămâni, inclusiv 138 de pacienți (45,5%) tratați conform tratamentului atribuit randomizării și 127 de pacienți (41,9%) prin tratament de salvare (ixekizumab 80 mg Q2W).

Analizele exploratorii la 52 de săptămâni au susţinut menținerea superiorității grupului de ixekizumab 80 mg Q4W (30,2%), comparativ cu grupul placebo (13,3%) asupra ratei de răspuns ASAS40 în populația ITT (figura 2).

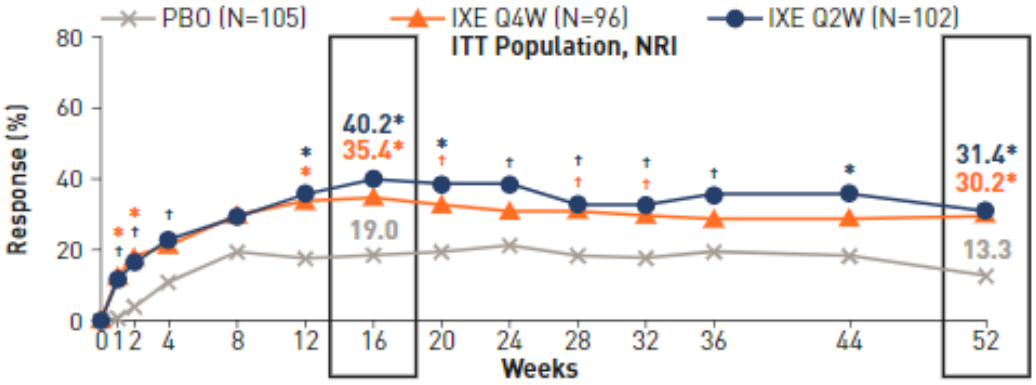

Figura 2. Rezultatele exploratorii pentru obiectivul principal în săptămâna 52 (studiu COAST-X; populație ITT; NRI)

Tratamente concomitente: ca titlu informativ, 285 de pacienți (94,1%) au primit cel puțin un tratament concomitent (cDMARD, AINS, corticosteroizi sistemici sau opioide) în timpul perioadei de tratament dublu-orb. Nu pare să existe nicio diferență notabilă între grupurile cu ixekizumab Q2W, Q4W și placebo (96,1%, 91,7% și, respectiv, 94,3% dintre pacienți). Mai exact, în această perioadă, 118 pacienți (38,9%) din studiu au primit cDMARD cel puțin o dată (23,1% sulfasalazină și 16,2% metotrexat), 49 de pacienți (16,2%) corticosteroizi sistemici și 276 pacienți (91,1%) AINS.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Spondiloartrita axială radiografică: studiile clinice COAST-V și COAST-W

COAST-V a fost un studiu de fază 3, multicentric, de superioritate, randomizat, controlat versus placebo și adalimumab, realizat în grupuri dublu-orb și în grupuri paralele timp de 16 săptămâni și urmat de o fază de studiu extinsă, deschisă cu o durată totală de 52 de săptămâni. Studiul şi-a propus să demonstreze superioritatea ixekizumabului față de placebo, în tratamentul SA la pacienții naivi la cDMARD, luând în considerare răspunsul ASAS40 la 16 săptămâni.

În total, populația ITT inclusă în studiu a constat din 341 de pacienți, 87 în grupul placebo, 90 în grupul adalimumab, 83 în grupul ixekizumab Q2W și 81 în grupul ixekizumab Q4W.

Criteriile de includere au cuprins pacienți cu vârsta ≥ 18 ani, cu: spondiloartrita axială radiografică care îndeplinește criteriile New York modificate (mNY) cu sacroiliită radiografică: grad bilateral ≥ 2 sau sacroiliită unilaterală de gradul 3 până la 4 cu ≥1 caracteristică a spondiloartritei; dureri de coloană ≥ 3 luni și vârsta < 45 ani la debutul simptomelor; spondiloartrită axială radiografică activă la vizitele de screening și de includere (BASDAI ≥ 4 și dureri spinale ≥ 4 pe o scară numerică; antecedente de răspuns inadecvat, la aprecierea investigatorului, la cel puțin 2 AINS pe o durată totală de cel puțin 4 săptămâni sau antecedente de intoleranță la AINS, antecedente de tratament pentru spondiloartrita axială în cele 12 săptămâni premergătoare includerii (cu includerea AINS, însă fără a se limita doar la AINS), tratament posibil cu AINS (inclusiv inhibitori de COX-2) dacă este administrat într-o doză stabilă cu cel puțin 2 săptămâni înainte de includere.

Pacienții au fost randomizați într-un raport (1: 1: 1: 1) pentru a li se administra ixekizumab 80 mg la fiecare 2 săptămâni (Q2W), ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni (Q4W), adalimumab 40 mg Q2W sau placebo. Pacienții din grupurile cu ixekizumab au fost randomizați (raport 1: 1) la o doză inițială de 80 mg sau 160 mg în săptămâna 0. Analizele au fost efectuate indiferent de doza inițială. În săptămâna 16, pacienții din grupul cu adalimumab 40 mg Q2W au fost re-randomizați (raport 1:1) pentru a li se administra ixekizumab 80 mg Q4W sau Q2W cu o doză inițială de 80 mg. Tot în săptămâna 16, pacienții din grupul placebo au fost re-randomizați (raport 1: 1) pentru a li se administra ixekizumab 80 mg Q4W sau Q2W cu o doză inițială de 160 mg.

La includerea în studiu, pacienții aveau în medie 41,7 ± 11,7 ani, erau în principal bărbați (81,2%), purtători ai antigenului HLA-B27 în proporţie de 90,9% și cu boală diagnosticată timp de 7, 7 ± 8,4 ani.

Pacienții au avut un nivel mediu al CRP de 13,5 mg/l, iar un procent de 64,4% o valoare peste 5 mg/l (> limita normală). Scorul mediu ASDAS a fost 3,8, scorul mediu BASDAI a fost 6,7, scorul mediu SF-36 PCS a fost 33,4, scorul mediu RMN SPARCC al coloanei vertebrale a fost 16,8 și scorul mediu BASFI (Indicele funcțional în Spondilita Anchilozantă) a fost 6,2. La includere, 339 de pacienți (99,4%) au primit deja cel puțin un tratament sistemic non-biologic pentru tratamentul SpAax, 337 de pacienți (98,8%) tratament cu AINS, 96 de pacienți (28,2%) cu

sulfasalazină, 23 de pacienți (6,7%) cu metotrexat și 25 de pacienți (7,3%) cu corticosteroizi. Toţi pacienţii au fost naivi cDMARD, conform criteriilor de includere.

Obiectivul primar al studiului: proporția de pacienți care au obţinut un răspuns ASAS40 în săptămâna 16.

Proporția de pacienți care au obţinut un răspuns ASAS40 în săptămâna 16 a fost mai mare în grupul tratat cu ixekizumab 80 mg Q4W (48,1%) comparativ cu grupul placebo (18,4%). Diferența de 29,7% a fost semnificativă statistic la nivelul α de 5% (OR = 4,45; IC 95% [2,20; 9,03]; p <0,001: grad de semnificație predefinit, α = 0,05).

De asemenea, proporția de pacienți cu răspuns ASAS40 a fost mai mare în grupul tratat cu adalimumab 40 mg Q2W (35,6%) comparativ cu grupul placebo (18,4%) (tabelul nr.4).

Tabel nr. 4. Rezultatele obiectivului primar - studiul COAST-V, populație ITT, NRI

Obiectiv primar	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
Răspuns ASAS 40 la 16 săptămâni			
n (%) [IC95%] OR [IC95%] Δ [IC95%] p	39 (**48,1 %**) [37,3 ; 59,0] 4,45 [2,20 ; 9,03] **29,7** [16,2 ; 43,3] < 0,001	32 (**35,6 %**) [25,7 ; 45,4] 2,73 [1,35 ; 5,52] **17,2** [4,4 ; 30,0]	16 (**18,4 %**) [10,3 ; 26,5]

IXE 80 mg Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; ADA 40 mg Q2W: adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni; NRI: Imputarea persoanelor care nu au răspuns; OR: Odd-Ratio versus placebo; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo; p: valoarea p versus placebo.

Obiectivele secundare

În săptămâna 16, superioritatea grupului ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu grupul placebo a fost semnificativă statistic, pentru toate obiectivele secundare ierarhice prezentate în tabelul nr. 5 de mai jos, în ordinea secvenței ierarhice prevăzute în protocol și a pragurilor de semnificație calculate, conform regulilor predefinite de realocare a riscului α. De reținut faptul că rezultatele sugerează, de asemenea, superioritatea grupului adalimumab 40 mg Q2W comparativ cu grupul placebo pentru toate aceste obiective secundare ierarhice.

Tabel nr. 5. Rezultatele obiectivelor secundare ierarhice - studiul COAST-V; populație ITT

Obiective secundare	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
1. Răspunsul ASAS 20 la 16 săptămâni (NRI)			
n (%) OR [IC95%] Δ [IC95%] p	52 (**64,2 %**) 2,78 [1,48 ; 5,24] **24,0** [9,3 ; 38,6] 0,001	53 (**58,9 %**) 2,30 [1,25 ; 4,23] **18,7** [4,2 ; 33,1]	35 (**40,2 %**)
2. Modificarea scorului ASDAS la 16 săptămâni (MMRM)			
MMC (ET) Δ [IC95%] p	-1,43 (0,102) **-0,97** [-1,25 ; -0,70] < 0,001	-1,30 (0,096) **-0,84** [-1,11 ; -0,57]	-0,46 (0,090)
3. Răspunsul BASDAI 50 la 16 săptămâni (NRI)			

n (%) OR [IC95%] Δ [IC95%] p	34 (**42,0 %**) 3,74 [1,82 ; 7,70] **24,7** [11,4 ; 38,1] < 0,001	29 (**32,2 %**) 2,53 [1,23 ; 5,21] **15,0** [2,5 ; 27,5]	15 (**17,2 %**)
4. Modificarea scorului BASFI la 16 săptămâni (MMRM)			
MMC (ET) Δ MMC [IC95%] p	-2,39 (0,22) **-1,23** [-1,83 ; -0,62] < 0,001	-2,14 (0,21) **-0,97** [-1,56 ; -0,39]	-1,16 (0,22)
5. Răspunsul la boală ASDAS inactiv (<1,3) la 16 săptămâni (NRI)			
n (%) OR [IC95%] Δ [IC95%] p	13 (**16,0 %**) 8,03 [1,75 ; 36,83] **13,7** [5,2 ; 22,3] 0,007	14 (**15,6 %**) 7,62 [1,67 ; 34,68] **13,3** [5,1 ; 21,4]	2 (2,3 %)
6. Modificarea scorului RMN SPARCC a coloanei vertebrale în săptămâna 16 (cazuri observate)			
MMC (ET) Δ MMC [IC95%] p	-11,02 (1,160) **-9,51** [-12,6 ; -6,4] < 0,001	-11,57 (1,113) **-10,07** [-13,2 ; -6,9]	-1,51 (1,147)

IXE 80 mg Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; ADA 40 mg Q2W: adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni; MMC: media celor mai mici pătrate; ET: abaterea standard; OR: Odd-Ratio versus placebo; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo; Imputare NRI: Imputare non-responder; Model MMRM: Model Mixed Repeated Measures; p: valoarea p versus placebo.
BASFI - Indicele funcțional în Spondilita Anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index).

Rezultate de eficacitate în săptămâna 52: în total, dintre pacienții randomizați, 309 pacienți (90,6%) au finalizat primele 52 de săptămâni de studiu. Analizele exploratorii la 52 de săptămâni au susţinut menținerea ratei de răspuns ASAS40 (53,1%) pentru pacienții randomizați inițial în grupul ixekizumab 80 mg Q4W.

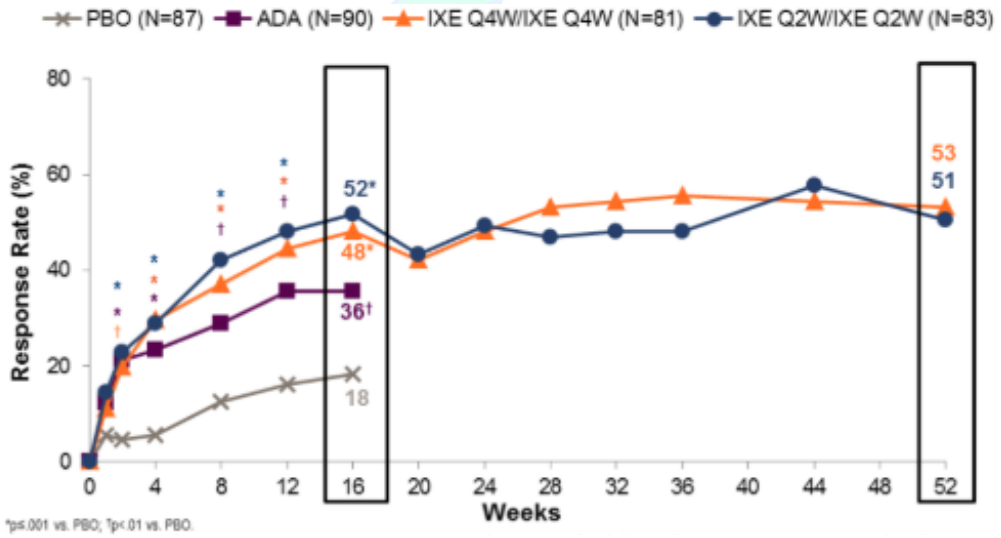

Figura 3. Rezultatele exploratorii ale eficacității obiectivului primar în săptămâna 52 (studiu COAST-V; populație ITT; NRI)

COAST-W a fost un studiu de fază 3, multicentric, de superioritate, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu grupuri paralele, timp de 16 săptămâni, urmat de o fază de studiu extinsă, deschisă, de până la 52 de săptămâni. Studiul şi-a propus să demonstreze superioritatea ixekizumabului față de placebo, în tratamentul SA la pacienții cu intoleranță și/sau eșec la tratamentul cu cDMARD, asupra răspunsului ASAS40 la 16 săptămâni.

În total, populația ITT a constat din 316 pacienți, 104 în grupul placebo, 98 în grupul ixekizumab Q2W și 114 în grupul ixekizumab Q4W.

Criteriile de includere în studiu au cuprins: pacienţi cu vârsta ≥ 18 ani cu spondiloartrita axială radiografică care îndeplinește criteriile New York modificate (mNY) cu sacroiliită radiografică: sacroiliită bilaterală de grad ≥ 2 sau unilaterală de grad 3 până la 4, cu ≥ 1 caracteristică a spondiloartritei; dureri de coloană ≥ 3 luni și vârsta <45 ani la debutul simptomelor; spondiloartrită axială radiografică activă la vizitele de screening și de includere (BASDAI ≥ 4 și dureri spinale ≥ 4 pe o scară numerică; antecedente de tratament cu 1 sau 2 inhibitori anti-TNF, dintre care cel puțin unul a fost întrerupt după cel puțin 12 săptămâni de tratament din cauza răspunsului inadecvat sau a intoleranței, la hotărârea investigatorului (perioada de eliminare obligatorie de ≥ 28 de zile pentru etanercept, ≥ 60 de zile pentru infliximab, adalimumab, certolizumab pegol și ≥ 90 de zile pentru golimumab înainte de includere); antecedente de răspuns inadecvat, la opinia investigatorului, la cel puțin 2 AINS pe o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, sau antecedente de intoleranță la AINS; antecedente de tratament pentru spondiloartrita axială în cele 12 săptămâni premergătoare includerii (incluse în tratament, dar fără ca tratamentul să se limiteze doar la AINS, anti-TNF); tratamentul cu AINS (inclusiv inhibitori de COX-2) este posibil dacă este administrat într-o doză stabilă cu cel puțin 2 săptămâni înainte de includere.

Caracteristicile pacienţilor la includere au fost comparabile între grupuri. Pacienții aveau în medie 46,1 ± 12,4 ani, majoritatea erau bărbați (80,1%), 81,3% dintre ei erau purtători ai antigenului HLA-B27 și aveau o boală diagnosticată de 11, 6 ± 9,1 ani.

Pacienții au avut un nivel mediu al PCR de 17,8 mg/l și 65,5% o valoare peste 5 mg/l (> limita normală). Scorul mediu ASDAS a fost de 4,1, scorul mediu BASDAI de 7,4, scorul mediu SF-36 PCS de 28,6, scorul mediu SPARCC RMN al coloanei vertebrale de 8,6 și scorul mediu BASFI de 7,3.

La includere, 99-100% dintre pacienți au primit anterior un agent sistemic non-biologic, 76,3% dintre pacienți au primit AINS, 30,7% analgezice, 27,2% DMARD convenționale (sulfasalazină sau metotrexat) și 11,4% corticosteroizi orali. Toți pacienții au avut un istoric de tratament anti-TNF: 62,9% au primit un anti-TNF și 37,1% au primit două anti-TNF. Principalele motive pentru întreruperea tratamentului au fost răspunsul inadecvat (55,7%), pierderea răspunsului (37,3%) sau intoleranța (14,2%).

Pacienții au fost randomizați într-un raport (1: 1: 1) pentru a primi ixekizumab 80 mg Q2W, ixekizumab 80 mg Q4W sau placebo. Pacienții randomizați în grupurile cu ixekizumab au fost randomizați (raport 1: 1) la o doză inițială de 80 mg sau 160 mg în săptămâna 0. Analizele au fost efectuate indiferent de doza inițială. În săptămâna 16,

pacienții din grupul placebo au fost re-randomizați (raport 1: 1) pentru a primi ixekizumab 80 mg Q4W sau Q2W cu o doză inițială de 160 mg.

Obiectivul primar al studiului: proporția de pacienți care obțin un răspuns ASAS40 la 16 săptămâni (tabel nr.6).

Proporția pacienților care au obţinut un răspuns ASAS40 în săptămâna 16 a fost mai mare în grupul tratat cu ixekizumab 80 mg Q4W (25,4%) comparativ cu grupul placebo (12,5%). Diferența de 12,9% a fost semnificativă statistic la nivelul α de 5%, (OR = 2,41; 95% CI [1,17; 4,95]; p = 0,017: grad de semnificație predefinit α = 0,05).

Tabel nr.6. Rezultatele privind obiectivul primar - studiul COAST-W; populația ITT, NRI

Obiectiv primar	IXE 80 mg Q4W N=114	Placebo N=104
Răspuns ASAS 40 în săptămâna 16		
n (%)[IC95%] OR [IC95%] Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%] ; p	29 (**25,4 %**) [17,4 ; 33,4] 2,41 [1,17 ; 4,95] **12,9** [2,7 ; 23,2] ; 0,017	13 (**12,5 %**) [6,1 ; 18,9] 2,41 [1,17 ; 4,95] **12,9** [2,7 ; 23,2] ; 0,017

IXE 80 Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; NRI: Imputarea persoanelor care nu au răspuns; 95% CI: interval de încredere 95%; OR: Odd-Ratio versus placebo; Δ: diferența medie intergrup față de placebo.

Obiectivele secundare ierarhice ale studiului:

-Rata de răspuns ASAS20 la 16 săptămâni,
-Schimbarea scorului ASDAS la 16 săptămâni,
-Modificarea scorului BASDAI la 16 săptămâni,
-Modificarea scorului BASFI la 16 săptămâni,
-Procentul de pacienți care obțin ASDAS - activitate scăzută (ASDAS <2,1) la 16 săptămâni,
-Modificarea componentei fizice a scorului SF36 (SF-36 PCS) la 16 săptămâni,
-Modificarea scorului ASAS-HI (ASAS Health Index) la 16 săptămâni,
-Modificarea scorului RMN SPARCC a coloanei vertebrale la 16 săptămâni.

Obiectivele secundare exploratorii:

• Toate rezultatele din săptămâna 52 privind rezultatele primare și secundare prezentate mai sus,
• Modificarea ultrasensibilă a valorilor PCR (hsCRP) la 16 săptămâni.

În săptămâna 16, superioritatea grupului ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu grupul placebo a fost semnificativă statistic, pentru toate obiectivele secundare ierarhice prezentate în tabelul nr. 7 de mai jos, în ordinea secvenței ierarhice prevăzute în protocol.

Rezultatele de eficacitate în săptămâna 52: un total de 250 de pacienți (79,1%) au finalizat primele 52 de săptămâni de studiu, inclusiv 78,1% dintre pacienți (89/114) din grupul de ixekizumab 80 mg Q4W și 84,8% dintre pacienți (39/46) din grupul placebo/ixekizumab Q4W.

Analizele exploratorii la 52 de săptămâni au sugerat o rată crescută de răspuns ASAS40 pentru pacienții randomizați inițial în grupul de ixekizumab 80 mg Q4W (34,2%) şi o creștere a ratei de răspuns ASAS40 între

săptămânile 16 (15,2%) și 52 (37,0%) pentru pacienții randomizați inițial în grupul placebo și care au fost tratați cu ixekizumab 80 mg Q4W cu o doză inițială de 160 mg în faza extinsă deschisă a studiului.

Tabel nr.7. Rezultatele privind obiectivele secundare ierarhice - studiul COAST-W; populație ITT

Obiective secundare	IXE 80 mg Q4W N = 114	Placebo N = 104
Modificarea scorului ASAS 20 la 16 săptămâni (NRI)		
n (%)	55 (**48,2 %**)	31 (**29,8 %**)
OR [IC95%]	2,20 [1,26 ; 3,84]	
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	18,4 [5,7 ; 31,1] ; 0,006	
Modificarea scorului ASDAS la 16 săptămâni (MMRM)		
MMC (ET)	**-1,16** (0,094)	**-0,11** (0,099)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	-1,05 [-1,32 ; -0,79] ; < 0,001	
Modificarea scorului BASDAI la 16 săptămâni (MMRM)		
MMC (ET)	**-2,17** (0,202)	**-0,92** (0,212)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	-1,24 [-1,81 ; -0,67] ; < 0,001	
Modificarea scorului BASFI la 16 săptămâni (MMRM)		
MMC (ET)	**-1,69** (0,205)	**-0,64** (0,215)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	-1,05 [-1,63 ; -0,47] ; < 0,001	
Răspuns ASDAS cu activitate scăzută (<2,1) la 16 săptămâni (NRI)		
n (%)	20 (**17,5 %**)	5 (**4,8 %**)
OR [IC95%]	4,22 [1,50 ; 11,86]	
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	12,7 [4,6 ; 20,8] ; 0,006	
Modificarea scorului RMN SPARCC a coloanei vertebrale la 16 săptămâni (ANCOVA)		
MMC (ET)	**-2,99** (1,384)	**3,29** (1,402)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	-6,28 [-10 ; -2,5] ; 0,001	

IXE80Q4W: ixekizumab 80mg la fiecare 4 săptămâni; MMC: media celor mai mici pătrate; ET: abaterea standard; OR: Odd-Ratio versus placebo; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo; Imputare NRI: Imputare non-responder; Model MMRM: Model Mixed Repeated Measures; ANCOVA: analiza modelului de covarianță

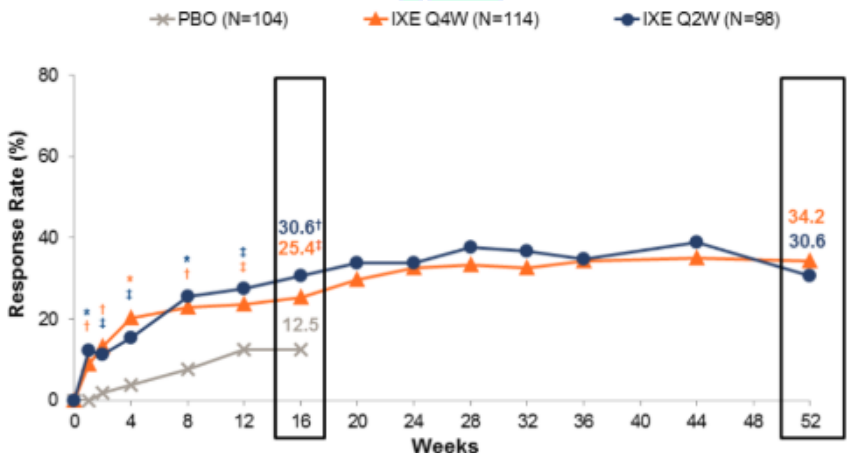

Figura 4. Rezultatele exploratorii ale eficacității asupra obiectivului primar în săptămâna 52 (studiu COAST-W; populație ITT; NRI)

Analizele exploratorii au sugerat că nu a existat niciun impact al dozei inițiale primite în săptămâna 0 (160 mg față de 80 mg) asupra eficacității ixekizumab la 16 săptămâni, așa cum a fost evaluată de rata de răspuns ASAS40. Cu toate acestea, doza inițială de 160 mg părea să fie asociată cu rezultate numeric mai mari înainte de analiza principală în săptămâna 16, în special pentru scorurile ASAS20 și ASAS40.

Figura de mai jos arată modificarea procentului de pacienți care au obţinut răspuns ASAS40 și ASAS20 de la randomizare până în săptămâna 16 în funcție de doza inițială din săptămâna 0.

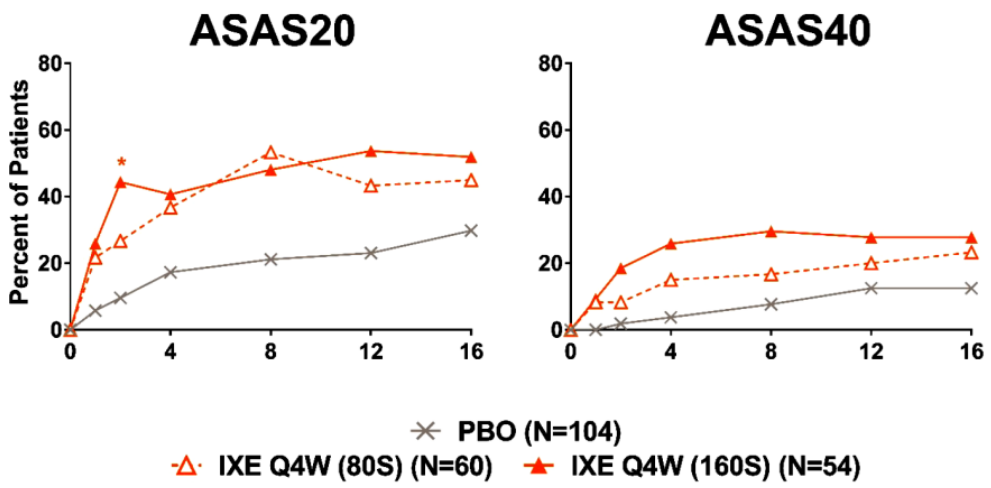

Figura 5. Evoluția procentului de respondenți ASAS20 (stânga) și ASAS40 (dreapta) în funcție de doza inițială de ixekizumab în săptămâna 0 (studiu COAST-W; ITT, populație NRI)

Ca titlu descriptiv, 277 de pacienți (87,7%) au primit cel puțin un tratament concomitent (cu cDMARD, AINS, corticosteroizi sistemici și opioide) în timpul perioadei de tratament dublu-orb. Nu pare să existe nicio diferență notabilă între grupurile cu ixekizumab Q2W, Q4W și placebo (82,7%, 88,6% și, respectiv, 91,3% dintre pacienți). Mai exact, în această perioadă de timp, 28,5% dintre pacienții studiului au primit cDMARD cel puțin o dată, 13,9% corticosteroizi sistemici și 77,5% AINS.

Calitatea vieţii – spodiloartrita axială non-radiografică, studiul COAST-X

Calitatea vieții pacienților tratați cu TALTZ (ixekizumab) a fost evaluată în studiile COAST-X, COAST-V și COAST-W printre obiectivele secundare ierarhice (scorul SF-36 PCS și indicele de sănătate ASAS).

În săptămâna 16, superioritatea grupului ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu grupul placebo a fost semnificativă statistic, în ceea ce privește modificarea scorului SF-36 PCS utilizat ca obiectiv secundar prevăzut în protocol în analiza ierarhică (tabelul nr.8).

Tabel nr.8. Rezultatele privind obiectivele secundare ierarhice (studiul COAST-X; populație ITT, MMRM)

Obiectiv secundar	IXE 80 mg Q4W N = 96	Placebo N = 105
Modificarea scorului SF36 PCS în săptămâna 16		
MMC (ET)	8,06 (0,81)	5,21 (0,80)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	**2,85** [0,61 ; 5,09] ; 0,013	

IXE 80 Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; MMC: medie a celor mai mici pătrate; ET: abaterea standard; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo.

Calitatea vieţii – spondiloartrita axială radiografică, studiul COAST-V

În săptămâna 16, superioritatea grupului ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu grupul placebo a fost semnificativă statistic, cu privire la variațiile scorurilor SF-36 PCS și ASAS Health Index utilizate ca obiective secundare prevăzute în protocol în analiza ierarhică (tabelul nr.9).

Tabelul nr.9. Rezultatele privind obiectivele secundare ierarhice (COAST-V; populație ITT, MMRM)

Obiectiv secundar	IXE 80 mg Q4W N = 81	ADA 40 mg Q2W N = 90	Placebo N = 87
Modificarea scorului SF36 PCS în săptămâna 16			
MMC (ET) Δ [IC95%] p vs placebo	7,70 (0,78) **4,05** [1,94 ; 6,16] < 0,001	6,90 (0,73) **3,26** [1,20 ; 5,31]	3,64 (0,75)
Modificarea scorului ASAS-HI în săptămâna 16			
MMC (ET) Δ [IC95%] p vs placebo	-2,36 (0,31) **-1,11** [-1,95 ; -0,27] 0,010	-2,30 (0,29) **-1,05** [-1,87; -0,23]	-1,25 (0,30)

IXE 80 mg Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; ADA 40 mg Q2W: adalimumab 40 mg la fiecare 2 săptămâni; MMC: medie a celor mai mici pătrate; ET: abaterea standard; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo.

Calitatea vieţii – spondiloartrita axială radiografică, studiul COAST-W

În săptămâna 16, superioritatea grupului ixekizumab 80 mg Q4W comparativ cu grupul placebo a fost semnificativă statistic, cu privire la variațiile scorurilor SF-36 PCS și ASAS Health Index utilizate ca obiective secundare prevăzute în protocol în analiza ierarhică.

Tabel nr. 10. Rezultatele obiectivelor secundare ierarhice (studiu COAST-W; populație ITT, MMRM)

Obiectiv secundar	IXE 80 mg Q4W N = 114	Placebo N = 104
Modificarea scorului SF36 PCS în săptămâna 16		
MMC (ET)	6,58 (0,78)	1,36 (0,81)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%]; p	**5,21** [3,02 ; 7,41] ; < 0,001	
Modificarea scorului ASAS-HI în săptămâna 16		
MMC (ET)	-1,92 (0,32)	-0,89 (0,34)
Δ *ixekizumab – placebo* [IC95%] ; p	**-1,03** [-1,94 ; -0,13] ; 0,026	

IXE 80 Q4W: ixekizumab 80 mg la fiecare 4 săptămâni; MMC: medie a celor mai mici pătrate; ET: abaterea standard; 95% CI: interval de încredere 95%; Δ: diferența medie intergrup față de placebo.

Efecte adverse

Datele de siguranță din studiile COAST-X și COAST-V au raportat, în primele 16 săptămâni, procente similare între grupurile de evenimente adverse în cazul braţelor de tratament ixekizumab 80 mg Q4W și placebo (respectiv 54,2% vs 50% și 45,7% vs. 39,5%), evenimente adverse grave (EIG) (0% vs. 1,0% și 1,2% vs. 0%) și evenimente adverse (AE) care au dus la întreruperea tratamentului (0% vs. 1,9% și 0% vs. 0%). Trebuie remarcat faptul că rezultatele de siguranță ale studiului COAST-W arată o frecvență mai mare a reacțiilor adverse comparativ cu placebo (64% vs. 50%) și a reacțiilor adverse care au dus la întreruperea tratamentului (8, 8% față de 1,9%).

Numărul de pacienți care au avut cel puțin un AE în primele 52 de săptămâni ale studiilor a fost în concordanță cu cel din primele 16 săptămâni ale studiilor dublu-orb, cu excepția reacțiilor la locul injectării, care au fost mai numeroase în perioadele de 52 de săptămâni. Printre cele mai frecvente reacții adverse, infecțiile (nazofaringită, infecții ale căilor respiratorii superioare) și reacțiile la locul injectării au fost observate în principal la pacienții tratați cu ixekizumab 80 mg Q4W. Dintre EIG și AE care au dus la întreruperea tratamentului în studii, niciunul nu a apărut de mai multe ori în timpul studiului.

În cele din urmă, niciun pacient nu a avut un EA care a dus la deces, aproximativ 10% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi anti-ixekizumab și 3 pacienți au avut anticorpi neutralizanți în săptămâna 52. Acești anticorpi nu au părut să aibă un impact asupra eficacității tratamentului și nicio relaţie cauzală n-a fost demonstrată cu privire la apariția reacțiilor de hipersensibilitate și a reacţiilor la locul injectării.

Profilul de siguranță al ixekizumab în spondiloartrita axială este în concordanță cu cel observat în psoriazisul în plăci și artrita psoriazică fără apariţia unui semnal nou de siguranță.

Concluzii

Superioritatea ixekizumab a fost demonstrată doar față de placebo în cele 3 studii clinice în ceea ce privește proporția de pacienți care au obţinut răspuns ASAS40 la 16 săptămâni, precum și pentru toate obiectivele secundare ierarhice, evaluând activitatea bolii și aspectele clinice și funcționale:

- la pacienții adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică care au răspuns inadecvat la AINS și care nu au primit tratament biologic (anti-TNF) în studiul COAST-X, cu un efect considerat a fi modest,
- la pacienții adulți cu spondiloartrită axială radiografică care au răspuns inadecvat sau intolerant la AINS și care nu au primit tratament biologic (anti-TNF) în studiul COAST-V,
- la pacienții adulți cu spondiloartrită axială radiografică care au răspuns inadecvat sau intolerant la AINS și la cel puțin un tratament biologic (anti-TNF) în studiul COAST-W.

Cu toate acestea, sfera acestor rezultate este limitată de:

- absența datelor comparative față de comparatori activi relevanți clinic (anti-TNF), deși această comparație a fost realizabilă,

- caracterul exploratoriu al rezultatelor eficacității la 52 de săptămâni și, prin urmare, incertitudini cu privire la menținerea efectului tratamentului după 16 săptămâni,
- absența rezultatelor specifice pentru doza inițială de 160 mg ixekizumab la săptămâna 0, apoi 80 mg la fiecare 4 săptămâni, singura validată de Autorizația de punere pe piață și caracterul exploratoriu al analizelor ce permit alegerea acestei doze,
- incertitudini cu privire la durata optimă a tratamentului, din cauza urmăririi limitate în ceea ce privește eficacitatea și siguranța, precum și datele de siguranță marcate în principal de infecții și reacții la locul injectării.
–absența datelor referitoare la pacienții adulți cu spondiloartrită axială activă non-radiografică care au eșuat sau sunt intoleranți la cel puțin un tratament biologic.

6. COSTURILE TERAPIEI

Conform Ordinului nr. 1.353 din 30 iulie 2020 privind modificarea şi completarea Ordinului ministrului sănătăţii nr. 861/2014, anexa nr. 2 secţiunea Ilitera A, punctul 23, pentru calculul costului terapiei se va avea în vedere:

„NOTĂ: 1. Costul terapiei - preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piaţă atât medicamentul inovator, cât şi genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât şi biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preţ cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câţiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”.

Comparatorul relevant pentru ixekizumab este considerat a fi un alt inhibitor IL-17, secukinumab, întrucât ambii sunt indicați ca a 2-a linie de tratament pentru pacienții diagnosticați cu SpAax și SpAax-nr, la care AINS și inhibitorii TNF-α nu sunt eficienți (pacienții nu au un răspuns primar, sau răspunsul primar este slab sau pierdut după terapia cu inhibitori TNF-α), nu sunt tolerați sau sunt contraindicați.

Ixekizumab (Taltz) – doza recomandată conform RCP

Spondiloartrita axială (radiografică și non-radiografică)

Doza recomandată este de 160 mg (două injecţii a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Secukinumab (Cosentyx) – doza recomandată conform RCP

Spondilită anchilozantă (SA, spondiloartrită axială, cu afectare radiografică)

Doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea unei doze inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi crescută până la 300 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg.

Spondiloartrită axială, fără afectare radiografică (SpAax-nr)

Doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea unei doze inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Pentru toate indicațiile de mai sus, datele disponibile sugerează faptul că, de obicei, se obține un răspuns clinic într-un interval de 16 săptămâni de tratament. Trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului la pacienții care nu prezintă răspuns într-un interval de 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți care prezintă un răspuns inițial parțial pot obține ulterior îmbunătățiri la continuarea tratamentului după cele 16 săptămâni.

Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM** 1 , ETANERCEPTUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM** 1 , INFLIXIMABUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM** specifică următoarele:

„Blocanţi de IL17 utilizaţi în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2 şi 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienţii care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg şi au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul SpAax (SA şi SpAax-nr)”.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

***Observație**: Protocolul terapeutic pentru comparatorul Secukinumab presupune o perioadă de inducție de 4 săptămâni cu o doză de 150 mg/săptămână subcutanat, urmată de o perioadă de menținere cu o doză de 150 mg/lună subcutanat, iar în cazul pacienților cu răspuns clinic inadecvat, doza de menținere se poate crește la 300 mg/lună, administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg.

Ca urmare, calculul costului terapiei se va face pentru o perioadă de 3 ani de tratament.

Calculul costului terapiei

Denumire medicament	PAM[1] (lei)	PAM/ UT[2](lei)	Cost terapie/an (lei)	Cost terapie/ 3 ani (lei)
Taltz (Ixekizumabum) 80 mg/ml sol.inj.în stilou injector preumplut (cutie x 1 stilou injector preumplut x 1 ml sol.inj.)	4.258,56	4.258,56	2 x 4.258,56 (săptămâna 0) + 12 x 4.258,56 = **59.619,84**	59.619,84 (cost terapie primul an) + 24 x 4258,56 (cost terapie următorii 2 ani) = **161.825,28**
Cosentyx (Secukinumabum) 150 mg/ml sol.inj. în stilou inj. preumplut (cutie x 1 stilou injector preumplut x 1 ml sol.inj.) - *pacienți responderi*	2.516,31	2.516,31	5 x 2516,31 (săptămânile 0,1,2,3,4) + 11 x 2516,31 = **40.260,96**	40.260,96 (cost terapie primul an) + 24 x 2.516,31 (cost terapie următorii 2 ani) = **100.652,40**
Doză dublă Cosentyx (Secukinumabum) 150 mg/ml sol.inj. în stilou inj. preumplut (cutie x 1 stilou injector preumplut x 1 ml sol.inj.) - *pacienți non-responderi	2.516,31	2.516,31	5 x 2.516,31 (săptămânile 0,1,2,3,4) + 11 x 2 x 2516,31 = **67.940,37**	67.940,37 (cost terapie primul an) + 24 x 2 x 2516,31 (cost terapie următorii 2 ani) = **188.723,25**

PAM[1] – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; PAM/UT[2] - prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică

*În calculul costului terapiei s-a luat în considerare administrarea unei doze de 150 mg/ml Cosentyx, conform dozei recomandate pentru perioada de inducție în protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17, cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ, astfel: *„...La pacienţii care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg şi au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA şi SpAax-nr)”.*

Din calculul costului terapiei reiese faptul că Taltz (Ixekinumabum) generează ***60,78 % costuri*** față de comparatorul Cosentyx (Secukinumabum), respectiv un impact bugetar pozitiv în cazul pacienților cu răspuns clinic adecvat, iar în cazul pacienților cu răspuns clinic inadecvat ce necesită dublarea dozei de Cosentyx, tratamentul cu Taltz generează ***14,25 % economii***, respectiv un impact bugetar negativ pentru perioada de calcul luată în considerare.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Precizări DETM

Luând în considerare:

• concluziile procesului verbal încheiat în data de 19.01.2022 ca urmare a ședinței Comisiei pentru soluționarea contestațiilor (*https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/PROCESE%20VERBALE/--Ikekizumab%20-%20Taltz.pdf*);

• răspunsul Comisiei de Reumatologie a Ministerului Sănătății primit prin poșta electronică și înregistrat la ANMDMR cu nr.1226C în data de 01.07.2022, după cum urmează:

„Conform datelor existente pentru anul 2021 in Registrul Român de Boli Reumatice, o bază de date ce include pacienții cu afecțiuni reumatice inflamatorii din România tratați cu preparate biologice sau sintetice țintite, ***proporția pacienților cu spondiloartrite axiale tratați cu doza de 300 mg Cosentyx este de 16% din totalul pacienților care sunt in tratament cu Cosentyx.***

Suplimentar față de acest procent, precizăm că în populația de pacienți aflați in tratament cu Cosentyx in doza de 150 mg, aproximativ 30% se regăsesc in afara țintei terapeutice recomandate in protocolul terapeutic aprobat, astfel încât aceștia sunt candidați la creșterea dozei de Cosentyx la 300 mg”.

Pentru corecta interpretare a acestor procente, subliniem faptul că răspunsul la terapiile biologice, inclusiv Cosentyx, este unul variabil în timp, înregistrându-se la unii pacienți o reducere a răspunsului terapeutic inițial favorabil, situație în care, în conformitate cu RCP-ul produsului, dar și al protocolului terapeutic aprobat, doza de Cosentyx poate fi crescută la 300 mg. Rezultă astfel că numărul estimat de pacienți care ar putea necesita doze duble de Cosentyx este mai mare decât proporția de pacienți tratați în prezent cu doza de 300 mg, pentru că ar trebui ținut cont de pacienții care vor necesita creșterea dozei pe parcursul evoluției bolii.

Aceste precizări au fost elaborate și sunt asumate în unanimitate de către membrii Comisiei de Reumatologie a MS”,

în calculul costului terapiei pentru comparatorul Cosentyx, vom lua în considerare un procent total de ***41,2%*** pacienți care necesită o doză dublă de Cosentyx (16% considerați la nivelul anului 2021 și 30% din restul de 84% trataţi cu doza de 150 mg Cosentyx care sunt candidați la dublarea dozei) și un procent de ***58,8%*** pacienți care necesită doza de Cosentyx 150 mg, respectiv o medie ponderată a costului terapiei cu Cosentyx.

Medie ponderată cost terapie Cosentyx: 0,412 x 188723,25 + 0,588 x 100652,4 = **136.937,59** lei.

S-au luat astfel in considerare concluziile procesului verbal de contestație si anume

1. Solicitarea opiniei comisiei de specialitate Reumatologie din cadrul Ministerului Sănătății
2. Calculul mediei ponderate

Observație: În calculul costului terapiei cu doza dublă de 300 mg Cosentyx s-a luat în considerare perioada maximă de menţinere de 11 luni (în primul an de tratament), după administrarea celor 5 doze iniţiale de 150 mg Cosentyx.

Astfel, conform recomandărilor Comisiei de Reumatologie, tratamentul cu Taltz generează ***costuri de 18,17%*** față media ponderată a costului terapiei cu Cosentyx, respectiv un impact bugetar pozitiv.

7. PUNTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	*Punctaj*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
Spondiloartrita axială non-radiografică, SpAax-nr *1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS*	*7*
Spondiloartrita axială radiografică, SpAax (spondilită anchilozantă) *1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS*	*15*
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care au primit avizul pozitiv, cu restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţii de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	*7*
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru care se solicită includerea noii indicaţii terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE şi Marea Britanie	***25***
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: ***(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă****; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă*	***45*****
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, care generează mai mult de 3% costuri faţă de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	**0**
TOTAL	***70***

***Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.2. substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. CONCLUZIE

Conform OMS 1353/2020 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu ***DCI IXEKIZUMABUM*** și ***DC TALTZ*** întrunește punctajul de ***includere condiționată*** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%, SECŢIUNEA C1, codul G31d: Spondiloartrita axială.*

Menţionăm faptul că solicitantul a depus la dosar intenţia de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiţionată în *Listă.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm menținerea deciziei **nr. 1724/13.12.2021** de includere condiționată și elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu ***DCI IXEKIZUMABUM*** și ***DC TALTZ*** pentru indicația:

- Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională.

- Spondiloartrită axială non-radiografică

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamaţie indicate de concentraţiile crescute de proteină C reactivă (PCR) şi/sau de examenul imagistic prin rezonanţă magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat.

Referințe bibliografice:

1. *Aviz HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18662_TALTZ_SpA_PIC_EI_AvisDef_CT18662.pdf)*
2. *Aviz HAS rezumat (https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/taltz_16092020_summary_ct18662.pdf)*
3. *Axial spondyloarthritis: new advances in diagnosis and management, BMJ 2021 (https://www.bmj.com/content/372/bmj.m4447.short)*
4. *NICE-Raport de evaluare (https://www.nice.org.uk/guidance/ta718/resources/ixekizumab-for-treating-axial-spondyloarthritis-pdf-82611140291269)*
5. *SMC-Raport de evaluare (https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-full-smc2440/)*
6. *RCP TALTZ (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210812152808/anx_152808_ro.pdf)*
7. *IQWIG-Raport de evaluare (https://www.iqwig.de/download/a20-66_ixekizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)*
8. *Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_BAnz.pdf)*
9. *RCP COSENTYX (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152054/anx_152054_ro.pdf)*

Raport finalizat la data de: 06.07.2022

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu