



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ABROCITINIBUM

INDICAȚIE: tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică

Data depunerii dosarului

21.04.2023

Numărul dosarului

12656

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ABROCITINIBUM

1.2. DC: Cibiņo 50 mg comprimate filmate; Cibiņo 100 mg comprimate filmate; Cibiņo 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: D11AH08

1.4 Data eliberării APP: 9 decembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER EUROPE MA EEIG - BELGIA

1.6. Tip DCI: DCI nouă

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

| | | | |
|------------------------------|--|--------|--------|
| Forma farmaceutică | Comprimat filmat (comprimat) | | |
| Concentrație | 50 mg | 100 mg | 200 mg |
| Calea de administrare | Orală | | |
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate | | |

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

| | | | |
|---|--|------------|------------|
| Mărimea ambalajului | Cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate | | |
| Concentrație | 50 mg | 100 mg | 200 mg |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 5239,11 RON | 5300,34 | 5300,34 |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 187,11 RON | 189,29 RON | 189,29 RON |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Cibiņo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice.

Doza inițială recomandată este de 100 mg sau 200 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului:

- O doză de inițiere de 100 mg, administrată o dată pe zi, este recomandată la pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne. Dacă pacientul nu răspunde în mod corespunzător la doza de 100 mg administrată o dată pe zi, aceasta poate fi crescută la 200 mg, administrată o dată pe zi.
- O doză de 200 mg, administrată o dată pe zi, poate fi recomandată la pacienții care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și afecțiuni maligne, dar au o încărcătură crescută a bolii, sau la pacienții cu un răspuns inadecvat la doza de 100 mg, administrată o dată pe zi. După obținerea controlului bolii, doza trebuie redusă la 100 mg, cu administrare o dată pe zi. Dacă boala nu este menținută sub control după reducerea dozei, se poate lua în considerare readministrarea dozei de 200 mg, o dată pe zi.

Pentru tratamentul de întreținere, trebuie luată în considerare cea mai scăzută doză eficace. Oprirea definitivă a tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni. Cibinqo poate fi administrat cu sau fără terapii topice medicamentoase pentru dermatita atopică.

Doze omise

Dacă este omisă administrarea unei doze, pacienții trebuie sfătuiți să o administreze cât mai curând posibil, cu excepția situației în care sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, caz în care pacientul nu mai trebuie să ia doza omisă. Ulterior, tratamentul trebuie reluat la ora planificată obișnuită.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat pe cale orală o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră, cu sau fără alimente. La pacienții care manifestă greață, administrarea comprimatelor împreună cu alimente poate ameliora greața. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie împărțite, zdrobite sau mestecate, deoarece aceste metode nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, adică cu rata estimată a filtrării glomerulare (RFGe) de, 60 până la < 90 ml/minut. La pacienții cu insuficiență renală moderată (RFGe de, 30 până la < 60 ml/minut), doza recomandată de abrocitinib trebuie redusă la jumătate, la 100 mg sau 50 mg, administrată o dată pe zi (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/minut), doza de inițiere recomandată este de 50 mg administrată o dată pe zi. Doza maximă zilnică este de 100 mg (vezi pct. 5.2). Abrocitinib nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau cu terapie de substituție renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Abrocitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).



Vârstnici

Pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, doza recomandată este de 100 mg administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența Cibinqo la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt date disponibile.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, PFIZER România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ABROCITINIBUM și DC Cibinqo 50 mg comprimate filmate; Cibinqo 100 mg comprimate filmate; Cibinqo 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Cibinqo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv: „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, PFIZER România SRL, a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a:

Studiului clinic A phase 3 randomised withdrawal, double-blind, placebo-controlled, multicenter study investigating the efficacy and safety of PF-04965842 in subjects aged 12 years and over, with moderate to severe atopic dermatitis with the option of rescue treatment in flaring subjects", Protocol Nr. B7451014, Amendment 1 EudraCT 2018-000501-23, conform autorizației ANMDMR nr. 2889E/23.07.2018. Studiul s-a desfășurat în 6 centre din România: Spitalul Clinic Județean de Urgență, Secția Dermatovenerologie Craiova, SC Centrul Medical de Diagnostic și Tratament Ambulatoriu Neomed SRL Brașov, CMI Dr. Fekete-Derma-Med Tîrgu Mureș, Cabinet Medical de Dermatovenerologie Prof. Dr. Orășan Remus Ioan Cluj-Napoca, SC Centrul Medical Sana SRL Departament Dermatovenerologie București, SC Delta Health Care SRL Departament Dermatovenerologie București.

Studiului clinic „A phase 3 multi-center, long-term extension study investigating the efficacy and safety of PF-04965842, with or without topical medications, administered to subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis", Protocol Nr. B7451015, Amendment 4 EudraCT 2017-004851-22, conform autorizației ANMDMR nr. 25777E/14.12.2018. Studiul s-a desfășurat în 6 centre din România: SC Centrul Medical de Diagnostic și Tratament Ambulatoriu Neomed SRL Brașov, SC Delta Health Care SRL Departament Dermatovenerologie București, SC Centrul Medical Sana SRL Departament Dermatovenerologie București, Cabinet Medical de Dermatovenerologie Prof. Dr. Orășan Remus Ioan Cluj-Napoca, CMI Dr. Fekete-Derma-Med Tîrgu Mureș, Spitalul Clinic Județean, Secția Dermatovenerologie Craiova.

Dermatita atopică reprezintă o afecțiune inflamatorie cutanată cronică, cu o patogenie complexă, ce implică susceptibilitatea genetică, afectarea funcționalității imunologice și a barierei epidermice și factori de mediu. Simptomul primar este reprezentat de prurit. Leziunile cutanate variază de la eritem ușor la lichenificare severă.

Diagnosticul se stabilește pe baza istoricului și examinării clinice. Tratamentul constă în aplicarea de emoliente, evitarea triggerilor alergici și iritanți și desori, administrarea de corticosteroizi topici sau modulatori imuni.

Complicații: se pot dezvolta infecții bacteriene secundare, în special infecții stafilococice și streptococice (de exemplu celulită și limfadenită regională), dermatită exfoliativă. Eczema herpeticum este o infecție herpes simplex difuză care poate să apară la pacienții cu dermatită atopică. Se manifestă prin vezicule grupate în zonele de dermatită activă sau recentă, sau poate implica și pielea normală, febră înaltă și adenopatie. Alte posibile complicații sunt reprezentate de infecții cutanate fungice și virale nonherpetice, cataractă (în cazul pacienților cu dermatită atopică de lungă durată), dezvoltarea de alergii.

Măsuri de tratament:

- Terapie suportivă (hidratare, emoliente, antihistaminice pentru prurit);
- Evitarea factorilor precipitanți;
- Corticosteroizi topic;
- Modulatori imuni topic;
- Imunosupresoare sistemic;
- Terapie biologică;
- Terapie cu ultraviolete (UV);
- Tratamentul suprainfecțiilor.

Tratamentul poate fi administrat în cele mai multe cazuri la domiciliu, dar pacienții cu dermatită exfoliativă, celulită sau eczemă herpetică pot necesita spitalizarea.

Eficiența și siguranță clinică

Eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în monoterapie și în asociere cu terapia medicamentoasă de fond cu administrare topică, pe o durată de 12 – 16 săptămâni, au fost evaluate în 3 studii de autorizare, de fază 3, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2 și COMPARE) ce au inclus 1616 pacienți. În plus, eficiența și profilul de siguranță al abrocitinib administrat în monoterapie pe o durată de 52 de săptămâni (cu opțiunea tratamentului de salvare la pacienții cu pusee evolutive de boală) a fost evaluată într-un studiu de inducție de fază 3 și de întrerupere randomizată, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (REGIMEN),

ce a inclus 1233 de pacienți. Pacienții incluși în aceste 4 studii au avut vârsta de 12 ani și peste și dermatită atopică, formă moderată la severă, inclusiv, așa cum a fost definită de scorul de Evaluare Globală efectuată de Investigator (IGA) ≥ 3 , de scorul Indicelui de severitate și extindere a eczemei (EASI) ≥ 16 , afectare a ≥ 10 % din suprafața corporală (body surface area, BSA) și Scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului (PP-NRS) ≥ 4 , la momentul inițial înainte de randomizare. Pacienții care au avut un răspuns anterior inadecvat la sau pentru care tratamentele topice nu puteau fi recomandate din punct de vedere medical, ori care primiseră tratamente sistemice, au fost eligibili pentru includere. Toți pacienții care au încheiat studiile inițiale au fost eligibili să fie înrolați în studiul de extensie pe termen lung EXTEND.

Caracteristici la momentul inițial

În studiile controlate cu placebo (MONO-1, MONO-2, COMPARE) și în studiul de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN), în cadrul tuturor grupurilor de tratament, 41,4% până la 51,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 59,3% până la 77,8% dintre pacienți au fost de rasă albă, 15,0% până la 33,0% dintre pacienți au fost asiatici și 4,1% până la 8,3% au fost de rasă neagră, iar vârsta medie a fost de 32,1 până la 37,7 ani. În total, 134 de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste au fost înrolați în aceste studii. În aceste studii, 32,2% până la 40,8% dintre pacienți au avut un IGA de 4 (dermatită atopică severă) la momentul inițial, și 41,4% până la 59,5% dintre pacienți primiseră anterior tratament sistemic pentru dermatită atopică. Scorul EASI mediu la momentul inițial a variat de la 28,5 până la 30,9, PP-NRS la momentul inițial a variat de la 7,0 la 7,3 și indicele dermatologic de calitate a vieții (DLQI) la momentul inițial a variat de la 14,4 până la 16,0.

Răspuns clinic

Studiile cu tratament administrat în monoterapie pe o perioadă de 12 săptămâni (MONO-1, MONO-2) și în asociere pe o perioadă de 16 săptămâni (COMPARE)

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu abrocitinib 100 mg sau cu 200 mg administrat o dată pe zi, a atins ambele criterii finale primare IGA 0 sau 1 și/sau EASI-75, comparativ cu placebo în Săptămâna 12 sau Săptămâna 16 (vezi Tabelul 3 și Tabelul 4). O proporție semnificativ mai mare de pacienți, tratați cu abrocitinib 100 mg sau cu 200 mg administrat o dată pe zi, a obținut ameliorare de cel puțin 4 puncte conform PP-NRS, comparativ cu placebo. Această îmbunătățire a fost observată încă din Săptămâna 2 și s-a menținut până în Săptămâna 12 (Figura 1). În studiul COMPARE, a fost demonstrată superioritatea abrocitinib 200 mg comparativ cu dupilumab în Săptămâna 2, în ceea ce privește proporția de pacienți care a atins ameliorare de cel puțin 4 puncte conform PP-NRS, cu răspunsuri semnificativ mai mari asupra mâncărimii, observate încă din Ziua 4 după prima doză. Efectele tratamentului în subgrupurile de tratament (de exemplu, greutate, vârstă, sex, rasă și tratament imunosupresiv

sistemic anterior) din studiile MONO-1, MONO-2 și COMPARE au fost concordante cu rezultatele observate în populația totală de pacienți inclusă în studii.

Rezultatele privind eficiența abrocitinib administrat în monoterapie, în Săptămâna 12

| | MONO-1 ^d | | | MONO-2 ^d | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | Săptămâna 12 | | | Săptămâna 12 | | |
| | Abrocitinib în monoterapie | | PBO N=77 | Abrocitinib în monoterapie | | PBO N=78 |
| 200 mg o dată pe zi N=154 | 100 mg o dată pe zi N=156 | 200 mg o dată pe zi N=155 | | 100 mg o dată pe zi N=158 | | |
| | % pacienți cu răspuns (ÎI 95%) | | | | | |
| IGA 0 sau 1 ^a | 43,8 ^e (35,9, 51,7) | 23,7 ^e (17,0, 30,4) | 7,9 (1,8, 14,0) | 38,1 ^e (30,4, 45,7) | 28,4 ^e (21,3, 35,5) | 9,1 (2,7, 15,5) |
| EASI-75 ^b | 62,7 ^e (55,1, 70,4) | 39,7 ^e (32,1, 47,4) | 11,8 (4,6, 19,1) | 61,0 ^e (53,3, 68,7) | 44,5 ^e (36,7, 52,3) | 10,4 (3,6, 17,2) |
| PP-NRS 4 ^c | 57,2 ^e (48,8, 65,6) | 37,7 ^e (29,2, 46,3) | 15,3 (6,6, 24,0) | 55,3 ^e (47,2, 63,5) | 45,2 ^e (37,1, 53,3) | 11,5 (4,1, 19,0) |

Abrevieri: ÎI= interval de încredere; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluare Globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA curat (0) sau aproape curat (1) (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu ameliorare $\geq 75\%$ conform EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu ameliorare ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în monoterapie.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

Rezultatele privind eficiența abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică, în Săptămâna 12 și Săptămâna 16

| | COMPARE ^d | | | | | | | |
|------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Săptămâna 12 | | | | Săptămâna 16 | | | |
| | Abrocitinib + topice | | PBO + topice N=131 | DUP + topice N=243 | Abrocitinib + topice | | PBO + topice N=131 | DUP + topice N=243 |
| 200 mg o dată pe zi N=226 | 100 mg o dată pe zi N=238 | 200 mg o dată pe zi N=226 | | | 100 mg o dată pe zi N=238 | | | |
| | % pacienți cu răspuns (ÎI 95%) | | | | | | | |
| IGA 0 sau 1 ^a | 48,4 ^e (41,8, 55,0) | 36,6 ^e (30,4, 42,8) | 14,0 (8,0, 19,9) | 36,5 (30,4, 42,6) | 47,5 ^e (40,9, 54,1) | 34,8 ^e (28,6, 40,9) | 12,9 (7,0, 18,8) | 38,8 (32,5, 45,1) |
| EASI-75 ^b | 70,3 ^e (64,3, 76,4) | 58,7 ^e (52,4, 65,0) | 27,1 (19,5, 34,8) | 58,1 (51,9, 64,3) | 71,0 ^e (65,1, 77,0) | 60,3 ^e (53,9, 66,6) | 30,6 (22,5, 38,8) | 65,5 (59,4, 71,6) |
| PP-NRS 4 ^c | 63,1 (56,7, 69,6) | 47,5 (40,9, 54,1) | 28,9 (20,8, 37,0) | 54,5 (47,9, 61,0) | 62,8 (55,6, 70,0) | 47,0 (39,5, 54,6) | 28,7 (19,6, 37,9) | 57,1 (50,1, 64,2) |

Rezultatele privind eficiența abrocitinib administrat în asociere cu terapia topică, în Săptămâna 12 și Săptămâna 16

| | MONO-1 ^d | | | MONO-2 ^d | | |
|--------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | Săptămâna 12 | | | Săptămâna 12 | | |
| | Abrocitinib în monoterapie | | PBO N=77 | Abrocitinib în monoterapie | | PBO N=78 |
| | 200 mg o dată pe zi N=154 | 100 mg o dată pe zi N=156 | | 200 mg o dată pe zi N=155 | 100 mg o dată pe zi N=158 | |
| | % pacienți cu răspuns (ÎÎ 95%) | | | | | |
| IGA 0 sau 1 ^a | 43,8 ^e (35,9, 51,7) | 23,7 ^e (17,0, 30,4) | 7,9 (1,8, 14,0) | 38,1 ^e (30,4, 45,7) | 28,4 ^e (21,3, 35,5) | 9,1 (2,7, 15,5) |
| EASI-75 ^b | 62,7 ^e (55,1, 70,4) | 39,7 ^e (32,1, 47,4) | 11,8 (4,6, 19,1) | 61,0 ^e (53,3, 68,7) | 44,5 ^e (36,7, 52,3) | 10,4 (3,6, 17,2) |
| PP-NRS 4 ^c | 57,2 ^e (48,8, 65,6) | 37,7 ^e (29,2, 46,3) | 15,3 (6,6, 24,0) | 55,3 ^e (47,2, 63,5) | 45,2 ^e (37,1, 53,3) | 11,5 (4,1, 19,0) |

Abrevieri: ÎÎ= interval de încredere; EASI= Indice de severitate și extindere a eczemei; IGA= Evaluare Globală efectuată de Investigator; N= număr de pacienți randomizați; PBO= placebo; PP-NRS= scala numerică de evaluare a intensității maxime a pruritului; QD= o dată pe zi.

- Pacienții cu răspuns IGA au fost pacienții cu scor IGA curat (0) sau aproape curat (1) (pe o scală cu 5 puncte) și o reducere față de momentul inițial de ≥ 2 puncte.
- Pacienții cu răspuns EASI-75 au fost pacienții cu ameliorare $\geq 75\%$ conform EASI față de momentul inițial.
- Pacienții cu răspuns PP-NRS4 au fost pacienții cu ameliorare ≥ 4 puncte conform PP-NRS față de momentul inițial.
- Abrocitinib administrat în monoterapie.
- Semnificativ statistic cu ajustări pentru multiplicitate față de placebo.

Rezultate privind starea de sănătate

În ambele studii cu tratament administrat în monoterapie (MONO-1 și MONO-2) și în studiul cu tratament administrat în asociere (COMPARE), abrocitinib a ameliorat semnificativ, la 12 săptămâni, rezultatele raportate de pacient, incluzând pruritul, somnul (SCORAD Sleep VAS), simptomele DA (POEM), calitatea vieții (DLQI) și simptomele de anxietate și depresie (HADS) care nu au fost corectate pentru multiplicitate, comparativ cu placebo.

Studiul de inducție în regim deschis și de întrerupere randomizată (REGIMEN)

În total, 1233 de pacienți au primit abrocitinib 200 mg o dată pe zi în regim deschis, în faza preliminară de 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, 798 de pacienți (64,7%) au îndeplinit criteriile de răspuns la tratament (definit ca obținerea unui răspuns IGA [0 sau 1] și EASI-75) și au fost randomizați să primească tratament cu placebo (267 pacienți), abrocitinib 100 mg o dată pe zi (265 pacienți) sau abrocitinib 200 mg o dată pe zi (266 pacienți). Tratamentul continuu (200 mg continuu) și tratamentul de inducție-întreținere (200 mg timp de 12 săptămâni, urmat de 100 mg) au prevenit pusele evolutive de boală, cu o probabilitate de 81,1% și respectiv 57,4%, față de 19,1% în rândul pacienților care întrerupt tratamentul (randomizați în grupul placebo) după 12 săptămâni de inducție. Trei

sute cincizeci și unu (351) dintre pacienți, incluzând 16,2% dintre pacienții tratați cu 200 mg, 39,2% cu 100 mg și 76,4% cu placebo au primit medicație de salvare cu 200 mg abrocitinib în asociere cu tratament topic.

Eficiența pe termen lung

Pacienții eligibili care au încheiat perioada completă de tratament din studiul inițial de calificare (de exemplu, MONO-1, MONO-2, COMPARE, REGIMEN) au fost luați în considerare pentru înrolarea în studiul de extensie pe termen lung EXTEND. În EXTEND, pacienții au primit tratament cu abrocitinib asociat sau nu cu terapia de fond topică medicamentoasă. Pacienții care au fost anterior randomizați în studiile inițiale pe tratament cu abrocitinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, au continuat cu aceeași doză în EXTEND, precum cea din studiul inițial. În EXTEND, pacienții au primit tratament în regim dublu-orb până când studiul inițial a fost încheiat, după care pacienții au primit tratament în regim simplu-orb (repartizarea tratamentului a fost dezvăluită investigatorilor, dar nu și pacienților).

Dintre pacienții care au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul EXTEND, majoritatea pacienților și-au menținut răspunsul în Săptămâna 48 de tratament cumulat, pentru ambele doze de abrocitinib [60% și 70% pentru răspuns IGA (0 sau 1), 79% și 87% pentru EASI-75 și 62% și 83% pentru PP-NRS4, dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi].

Dintre pacienții care nu au obținut răspuns după 12 săptămâni de tratament și au intrat în studiul EXTEND, o proporție de pacienți au obținut răspuns până în Săptămâna 24 (de la momentul inițial) de tratament continuu cu abrocitinib [25% și 29% pentru răspuns IGA (0 sau 1), și 50% și 59% pentru EASI 75, dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi]. Pacienții care au obținut răspuns parțial în Săptămâna 12 au avut o probabilitate mai mare decât cei fără răspuns în Săptămâna 12, să obțină beneficii terapeutice în Săptămâna 24.

Pacienții cărora li s-a administrat dupilumab în studiul COMPARE și au intrat ulterior în studiul EXTEND, au fost randomizați fie către tratamentul cu abrocitinib 100 mg, fie către 200 mg administrat o dată pe zi după intrarea în EXTEND. Dintre pacienții care nu au obținut răspuns la tratamentul cu dupilumab, o proporție substanțială de pacienți au obținut răspuns la 12 săptămâni după ce au fost trecuți pe tratamentul cu abrocitinib [34% și 47% răspuns IGA (0 sau 1), și 68% și 80% pentru EASI-75 dintre pacienții tratați cu 100 mg o dată pe zi și respectiv 200 mg o dată pe zi].

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 9 martie 2022, consideră că **beneficiul terapeutic** al medicamentului cu DCI Abrocitinibum și DC Cibiņo 50 mg comprimate filmate; Cibiņo 100 mg comprimate filmate; Cibiņo 200 mg comprimate filmate, este important pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe în cazul adulților care necesită tratament sistemic, în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la ciclosporină.

Beneficiul este insuficient pentru a justifica rambursarea având în vedere alternativele disponibile pentru tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulți care nu răspund la tratamentele topice și naivi la ciclosporină, din cauza lipsei datelor comparative.

Tratamentul sistemic este rezervat pentru dermatita atopică cronică, severă, rezistentă la corticosteroizi topici sau fototerapie, fără a exista suficiente date pentru a recomanda un regim optim de tratament. Alegerea tratamentului sistemic depinde de diverși factori, inclusiv comorbidități, vârstă, experiență clinică sau o posibilă sarcină.

În Franța, corticosteroizii sistemici nu sunt recomandați, chiar și pentru o cură scurtă, din cauza riscului de recădere a bolii la oprirea tratamentului. În prezent sunt disponibile tratamente sistemice non-biologice, inclusiv ciclosporină utilizate de primă intenție și medicamentele utilizate în afara indicației din RCP (metotrexat, micofenolat mofetil și azatioprină).

Pentru tratamentul dermatitei atopice în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație la ciclosporină, alternativele sunt limitate. Pentru acești pacienți în special, există o nevoie medicală de a avea tratamente eficiente (asupra leziunilor cutanate, prevenirea riscului de suprainfecție, recidive și xerodermie) și bine tolerate pe termen lung permițând îmbunătățirea calității vieții pacienților.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 3 august 2022, Abrocitinib și upadacitinib reprezintă opțiuni de tratament pentru dermatita atopică moderată până la severă care sunt candidate pentru terapie sistemică, la adulți și tineri de 12 ani și peste, **numai dacă**:

- boala nu a răspuns la cel puțin 1 imunosupresor sistemic sau acestea nu sunt potrivite și
- companiile furnizează abrocitinib și upadacitinib conform acordului comercial.

Tratamentul standard pentru dermatita atopică moderată până la severă (eczema) include tratamente topice, cum ar fi emolienți și corticosteroizi. Dacă aceste tratamente nu sunt eficiente, se pot adăuga imunosupresoare sistemice precum metotrexat și ciclosporină. Dupilumab și baricitinib sunt utilizate dacă imunosupresoarele sistemice nu sunt eficiente

Dovezile din studiile clinice arată că abrocitinib, tralokinumab și upadacitinib reduc toate simptomele dermatitei atopice în comparație cu placebo. Abrocitinib și upadacitinib au fost comparați indirect cu ciclosporina, dar rezultatele sunt incerte.

Abrocitinib, upadacitinib și tralokinumab au fost fiecare comparat direct sau indirect cu dupilumab și baricitinib pentru utilizare după imunosupresoare sistemice, dar rezultatele sunt incerte.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 6 mai 2022 după o analiză atentă, SMC recomandă abrocitinib cu restricții pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți de 12 ani și peste care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Restricția se referă la limitarea utilizării la pacienții care nu au răspuns la, sau au pierdut răspunsul la, cel puțin o terapie imunosupresoare sistemică sau la care acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului nr. 1330 din 13 aprilie 2022, concluzia evaluării abrocitinib în tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă la adulții eligibili pentru terapie sistemică este că există indicii de beneficiu terapeutic adițional semnificativ, față de terapia de comparație adecvată. A fost considerată terapie de comparație terapia cu dupilumab (posibil în asociere cu glucocorticoizi topici și/sau inhibitori topici ai calcineurinei).

Acest raport a fost completat cu un addendum, nr. 1367 din 6 octombrie 2022, care a reevaluat tratamentul cu abrocitinib în tratamentul dermatitei atopice moderată până la severă în cazul adulților eligibili pentru terapie sistemică:

- < 40 de ani – indiciu al unui beneficiu **considerabil**;
- ≥ 40 de ani – indiciu al unui beneficiu adițional **major**.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 7 iulie 2022 stabilește că **amplarea beneficiului terapeutic adițional** al DCI abrocitinibum pentru indicația *adulți cu dermatită atopică moderată până la severă care sunt candidați pentru terapie sistemică continuă* este indiciu de avantaj suplimentar considerabil. A fost considerată terapie de comparație adecvată tratamentul cu dupilumab (posibil în asocieră cu glucocorticoizi topici și/sau inhibitori locali ai calcineurinei).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Abrocitinibum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **12** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Slovenia, Spania, Suedia și Țările de Jos, precum și în Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

"Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata



administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, 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 inducție a tratamentului și 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 câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici."

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI DUPILUMABUM și DC Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI DUPILUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință” „G31g: Dermatita atopică” la poziția 1 și este adnotat cu „**1Q” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi, respectiv tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu ^Q se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic aferent medicamentului cu DCI DUPILUMABUM prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021 actualizat în 31.05.2023 este următorul:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: DUPILUMABUM1Q ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM**1Q***

„.....

1. Dermatita atopică (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10 - 25% la copiii și 2 - 4% până la 10% la adulți.

D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

2. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristică afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatitis). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-50
- forma severă SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare de 10.

3. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD

- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI
- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severă aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire cărora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

4. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurină sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

5. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab - este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o altă persoană, poate fi și regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 - 17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12 - 17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

| <i>Greutate corporală a pacientului</i> | <i>Doză inițială</i> | <i>Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)</i> |
|---|---|--|
| <i>sub 60 kg</i> | <i>400 mg (două injecții de 200 mg)</i> | <i>200 mg</i> |
| <i>60 kg sau peste</i> | <i>600 mg (două injecții de 300 mg)</i> | <i>300 mg</i> |

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6 - 11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 - 11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg

la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

| <i>Greutate corporală a pacientului</i> | <i>Doză inițială</i> | <i>Doze ulterioare</i> |
|---|---|---|
| <i>15 kg până la mai puțin de 60 kg</i> | <i>300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15</i> | <i>300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15</i> |
| <i>60 kg sau peste</i> | <i>600 mg (două injecții de 300 mg)</i> | <i>300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)</i> |

*) La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie retratați cu succes.

.....”

DETM consideră că medicamentul cu DCI *DUPILUMABUM* și DC *Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut* respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 1 – Calculul costurilor terapiei

| <i>DCI</i> | <i>DC</i> | <i>Ambalaj</i> | <i>PAM/ambalaj (lei)</i> | <i>PAM/UT (lei)</i> |
|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------|---------------------|
| <i>ABROCITINIBUM</i> | <i>Cibinqo 50 mg comprimat</i> | <i>Cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate</i> | <i>5.239,11</i> | <i>187,11</i> |
| <i>ABROCITINIBUM</i> | <i>Cibinqo 100 mg comprimat</i> | <i>Cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate</i> | <i>5.300,34</i> | <i>189,29</i> |
| <i>ABROCITINIBUM</i> | <i>Cibinqo 200 mg comprimat</i> | <i>Cutie cu blist. din PVdC x 28 comprimate filmate</i> | <i>5.300,34</i> | <i>189,29</i> |

| | | | | |
|-------------|--------------------|---|----------|----------|
| DUPILUMABUM | Dupixent 300 mg | Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 2 ml sol. inj. în pen preumplut | 5.949,77 | 2.974,88 |
|-------------|--------------------|---|----------|----------|

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023

Calculul costului terapiei cu DC Cibiņo

Conform RCP: Doza inițială recomandată este de 100 mg sau 200 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului

Cost tratament 1 an: 365 x 189,29 = 69090,85 lei

Calculul costului terapiei cu Dupixent

Conform RCP și protocol: Doza recomandată de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni

Cost tratament 1 an: (26 + 2 administrări) x 2974,88 = 83296,64 lei

| | Cost terapie/an (lei) | % diferență |
|---|-----------------------|-------------|
| Cibiņo 200 mg comprimate filmate | 69090,85 | |
| Dupixent 300 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut | 83296,64 | - 17,05 |

Din calculul costului terapiei se observă că DC Cibiņo generează mai mult de 5% economii față de comparatorul validat, rezultând un impact bugetar negativ.



5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

| Criterii de evaluare | Punctaj |
|--|------------|
| 1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) | |
| 1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS | |
| 2. ETM bazată pe cost-eficacitate | |
| 2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții 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 și documentația aferentă | |
| 2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP | |
| 3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România | |
| 3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie | 20 |
| 3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, 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 | |
| 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului | 30 |
| TOTAL | 95 |

* Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWIG/G-BA)

Punctajul obținut în urma evaluării este de 95, dar Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c), „În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ABROCITINIBUM și DCI Cibinqo 50 mg comprimate filmate; Cibinqo 100 mg comprimate filmate; Cibinqo 200 mg comprimate filmate, pentru indicația *tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică*, întrunește punctajul de includere 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, SUBLISTA C, Secțiunea C1* ,, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință ", subsecțiunea „G31g: Dermatita atopică”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ABROCITINIBUM și DCI Cibinqo 50 mg comprimate filmate; Cibinqo 100 mg comprimate filmate; Cibinqo 200 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică „*Cibinqo este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice, forma moderată la severă, inclusiv, la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Cibinqo (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157933/anx_157933_ro.pdf)
2. RCP Dupixent (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/anx_158583_ro.pdf)
3. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6931/abrocitinib-cibinqo-final-may-2022-for-website.pdf>)
4. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-06_abrocitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
5. Adendum IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-60_abrocitinib_addendum-zum-auftrag-a22-06_v1-0.pdf)
6. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta814/resources/abrocitinib-tralokinumab-or-upadacitinib-for-treating-moderate-to-severe-atopic-dermatitis-pdf-82613310355141>)
7. EPAR (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cibinqo-h-a20-1517-c-005452-0003-epar-assessment-report_en.pdf)
8. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19635_CIBINQO_PIC_INS_AvisDef_CT19635.pdf)
9. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5517/2022-07-07_AM-RL-XII_Abrocitinib_D-771_BAnz.pdf)
10. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 31.05.2023



11. *HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată în 28.04.2023*
12. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, actualizat în 04.2023*
13. *Ordinul Nr. 2.408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative.*

Raport finalizat la data de: 18.08.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu