



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ADALIMUMABUM

INDICAȚIA: *tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi*

Data depunerii dosarului

01.11.2022

Număr dosar

15803

Punctaj: 82



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Adalimumabum

1.2.1. DC: Humira 40 mg/0.4 ml

1.3 Cod ATC: L04AB04

1.4. Data eliberării APP: 2003

1.5. Deținătorul APP : ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG GERMANIA și ABBVIE LTD - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: cunoscută

1.7. Forma farmaceutica, concentratia, calea de administrare, marimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în pen preumplut soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	40 mg/ 0,4 ml
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 blistere cu câte un pen pre-umplut (0,4mlsol. sterila)și 1 tampon cu alcool Cutie cu 2 blistere ce conțin câte o seringă preumplută(0,4ml sol. sterila)și un tampon în alcool

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 443/2022 actualizat:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Humira 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut	2.227,87 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Humira 40 mg soluție injectabilă în pen preumplut	1.113,935 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2.227,87 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Humira 40 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	1.113,935 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Humira

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Humira este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.	Doza de Humira inițială recomandată pentru pacienții adulți cu uveită este de 80 mg, urmată de o doză de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.	Se recomandă ca beneficiile și riscurile continuării tratamentului pe termen lung să fie evaluate anual.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Abbvie SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Adalimumabum și DC Humira 40 mg „*Humira este indicat pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Numai ciclosporina era aprobată în UE pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei. Cu toate acestea, debutul său de acțiune este destul de lent și utilizarea sa este asociată cu efecte secundare substanțiale. În general, utilizarea agenților imunosupresori are limitări legate de siguranță.

Agenții anti-TNF sunt, de asemenea, utilizați în tratamentul diferitelor tipuri de uveită în practica clinică. Cu excepția infliximabului, care este aprobat în Japonia pentru tratamentul uveitei refractare asociat cu boala Behçet, **niciun agent anti-TNF nu a fost aprobat în această indicație.**

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Medicamentul Humira (DCI Adalimumab) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS în indicația solicitată, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 25 ianuarie 2017 pe site-ul institutiei.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Humira (DCI Adalimumab) este **IMPORTANT** în tratamentul pacienților adulți cu uveita non-infecțioasă, intermediară, posterioară și panuveita.

Concluzia Comitetului de Transparență s-a bazat pe considerentele de mai jos.

- Uveita neinfecțioasă se caracterizează prin simptome dureroase și scăderea acuității vizuale, care poate fi brutală și severă și poate ajunge până la orbire, ducând la un handicap funcțional și o deteriorare marcată a calității vieții. Se poate complica cu edem cistoid macular, cataractă, glaucom, dezlipire de retină și poate duce la pierderea funcției vizuale a ochiului.
- HUMIRA face parte dintr-un tratament simptomatic al uveitei neinfecțioase.
- Raportul eficacitate/efecte adverse este moderat.
- Nu există alternative terapeutice validate cu indicații stricte superpozabile.
- Adalimumab este o terapie de linia a doua în tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Pe baza tuturor elementelor de mai sus, Comisia consideră că beneficiul terapeutic al HUMIRA (adalimumab) este **IMPORTANT** în indicația supusă evaluării.

Comisia a emis aviz favorabil pentru rambursarea tratamentului pentru tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

În raportul comisiei se menționează că Adalimumab aduce un beneficiu terapeutic adițional minor (ASMR IV) în tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un

răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE

Medicamentul Humira (DCI Adalimumab) a fost evaluat de către NICE în indicația solicitată într-o evaluare comună cu dexametazona implant intravitreal, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 26 iulie 2017 pe site-ul instituției.

NICE recomandă tratamentul cu Adalimumab în uveita cu următoarele restricții:

Adalimumab este recomandat ca o opțiune pentru tratarea uveitei neinfecțioase în segmentul posterior al ochiului la adulți cu răspuns inadecvat la corticosteroizi, numai dacă există:

- boală activă (adică inflamația curentă a ochiului) și
- răspuns inadecvat sau intoleranță la imunosupresoare și
- boală sistemică sau ambii ochi sunt afectați (sau 1 ochi este afectat dacă al doilea ochi are acuitate vizuală slabă) și
- înrăutățirea vederii cu risc crescut de orbire (de exemplu, risc de orbire, adică similar cu cel observat la persoanele cu edem macular).

Tratamentul cu adalimumab pentru uveita neinfecțioasă în segmentul posterior al ochiului la adulții cu răspuns inadecvat la corticosteroizi trebuie oprit dacă există 1 dintre ca urmare a:

- noi leziuni inflamatorii active corioretinale sau vasculare inflamatorii retiniene, sau ambele sau
- o creștere în 2 trepte a opacității vitroase sau a gradului celular al camerei anterioare sau
- înrăutățirea acuității vizuale corectate cu 3 sau mai multe linii sau 15 litere.

SMC

Scotish Medicines Consortium nu a evaluat Humira (Adalimumab) în indicația uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți.

IQWiG/G-BA

Humira (DCI Adalimumab) a fost aprobat pentru punere pe piața în Europa prin Decizie a Comisiei Europene în data de 8 septembrie 2003, în indicația poliartrită reumatoidă. Indicația în tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la



pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi a fost aprobată prin Decizie a CE în data de 24 iunie 2016.

Adalimumab este compensat și inclus în ghidurile terapeutice din Germania în tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

Ghidul terapeutic se regăsește publicat pe site-ul oficial al Asociației Profesionale a Oftalmologilor (BVA) și al Societății de Oftalmologie de din Germania (DOG): <https://www.augeninfo.de/offen/start.php> și poate fi consultat la link-urile: <http://augeninfo.de/leit/leit24b.pdf> și <http://augeninfo.de/leit/leit24a.pdf>.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Adalimumabum și DC Humira este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în **21 state** membre ale Uniunii Europene (Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Uveita reprezintă o boală gravă și debilitantă care afectează unele sau toate țesuturile oculare care cuprind tractul uveal (iris, corpul ciliar și coroida). Include simptome de inflamație intraoculară severă, tulburări de vedere și durere, iar pacienții sunt expuși riscului de a dezvolta deficiență vizuală permanentă și orbire.

Scopul tratamentului uveitei este de a preveni pierderea vederii, disconfortul și morbiditatea oculară.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Pacienții cu uveită prezintă un risc ridicat de complicații oculare, inclusiv glaucom, edem macular, cataractă și pierderea vederii. Recidivele bolii pot duce la deteriorarea cumulativă a ochilor, la creșterea riscului de afectare a vederii sau orbire.

Obiectivul terapeutic în uveită este de a realiza încetinirea evoluției bolii. Deoarece 40-50% dintre pacienții cu uveită au asociat manifestări reumatice extra-oculare, o mai bună înțelegere “a quiescencea” oculare va ajuta nu numai medicii specialiști în uveită, ci și medicii reumatologi în managementul general al pacientului.

HUMIRA este un tratament eficient, care reduce dozele de corticosteroizii, care realizează controlul precoce și susținut al bolii la pacienții cu uveită intermediară neinfecțioasă, posterioară sau panuveită cu răspuns inadecvat sau dependent la corticosteroizi în doze mari.

I. Studiul VISUAL: Eficacitatea și siguranța adalimumab la pacienții cu uveită intermediară neinfecțioasă, posterioară sau panuveită:

La pacienții cu uveită activă, neinfecțioasă necontrolată cu prednison ≥ 10 mg zilnic, adalimumab a redus semnificativ riscul de recădere/flare ($p < 0.001$) sau pierderea vederii ($p = 0.04$) și a fost asociată cu mai mult timp pentru a recădea (valoarea p nu este furnizată) comparativ cu placebo. Tratamentul cu adalimumab a controlat mai multe aspecte ale inflamației uveitice. La pacienții dependenți de steroizi cu uveită neinfecțioasă, în comparație cu placebo, adalimumab a redus semnificativ riscul de recădere uveitică ($p = 0,004$) și pierderea vederii ($p = 0,002$) și a prelungit timpul până la recădere (valoarea p nu a fost furnizată). Evenimentele adverse au fost similare între adalimumab și grupurile placebo.

Visual I

La pacienții cu uveită activă, neinfecțioasă necontrolată cu prednison ≥ 10 mg zilnic, adalimumab a redus semnificativ riscul de recădere uveitică ($p < 0.001$) sau pierderea vederii ($p = 0.04$) și a fost asociat cu mai mult timp până la recădere (valoarea p nu a fost furnizată) comparativ cu placebo.

Tratamentul cu Adalimumab a controlat mai multe aspecte ale inflamației uveitice.

Pacienții care au primit adalimumab au avut un risc mai mic de eșec al tratamentului cauzat de opacitatea vitrosă ($p < 0,001$), leziuni inflamatorii active noi ($p = 0,001$) și numărul de celule din camera anterioară ($p = 0,01$) comparativ cu placebo.(6)

Visual II

La pacienții dependenți de steroizi cu uveită inactivă, neinfecțioasă, comparativ cu placebo, adalimumab a redus semnificativ riscul de recădere uveitică ($p = 0,004$), de pierdere a vederii ($p = 0,002$) și a prelungit timpul până la recădere (valoarea p nu este furnizată). (7)

Visual III

Tratamentul pe termen lung cu adalimumab a dus la încetinirea evoluției bolii și la utilizarea redusă a corticosteroizilor pentru pacienții care au intrat în VISUAL III cu uveită activă și a dus la menținerea “quiescence” pentru cei cu uveită inactivă. Majoritatea pacienților tratați cu Humira **au menținut controlul bolii, timp de până la 7 ani**, cu utilizare minimă de corticosteroizi. Evenimentele adverse au fost comparabile cu cele raportate în studiile anterioare și în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru adalimumab.

În concordanță cu rezultatele analizei intermediare, încetinirea evoluției bolii a fost menținută după săptămâna 78 atât în grupurile active, cât și în cele inactice; 80% dintre pacienții din grupul activ (98/123) și 96% din grupul inactiv (55/57) au prezentat quiescență în săptămâna 150.(8)

II. Conform RCP - Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică a fost evaluată în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (UV I și II) au fost evaluate siguranța și eficacitatea Humira la pacienți adulți cu panuveită posterioară, intermediară, non-infecțioasă, excluzându-se pacienții cu uveită anterioară izolată. Pacienții au primit placebo sau Humira cu o doză inițială de 80 mg, urmată de 40 mg la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială. S-a acceptat administrarea concomitentă a unui imunosupresor non-biologic în doze fixe.

Studiul UV I a evaluat 217 pacienți cu uveită activă chiar dacă au primit tratament cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală în doză de 10 până la 60 mg/zi). Toți pacienții au primit la data înrolării în studiu o doză standardizată de prednison de 60 mg/zi la 2 săptămâni, urmată de un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 15.

Studiul UV II a evaluat 226 pacienți cu uveită inactivă care au necesitat la momentul inițial tratament cronic cu corticosteroizi (prednison forma de administrare orală 10 până la 35 mg/zi) pentru controlul bolii. Pacienții au urmat ulterior un program obligatoriu de scădere a dozei, cu întreruperea completă a tratamentului cu corticosteroizi până în Săptămâna 19.

În ambele studii, criteriul final principal privind eficacitatea a fost “timpul până la apariția eșecului la tratament”. Eșecul la tratament a fost definit ca fiind rezultatul a mai multor elemente luând în considerare corioretinita inflamatorie și/sau leziunile vasculare inflamatorii retiniene, celularitatea camerei anterioare (CA), corpului vitros (CV) și acuitatea vizuală optimă corectată (AVCO).

Pacienții care au terminat Studiul UV I și UV II au fost eligibili pentru a fi înrolați într-o extensie a unui studiu necontrolat pe termen lung cu o durată planificată inițial de 78 de săptămâni. Pacienților li s-a permis să continue utilizarea medicamentului de studiu după săptămâna 78 până când au putut avea acces la Humira.

Răspuns clinic

Rezultatele din ambele studii au demonstrat o reducere semnificativă statistic a riscului de eșec la tratament la pacienții tratați cu Humira comparativ cu pacienții care au primit placebo (vezi Tabelul 1). Ambele studii au demonstrat un efect precoce și susținut al Humira asupra ratei de eșec la tratament comparativ cu placebo (vezi fig. 1).

Tabelul 1

Timpul până la apariția eșecului la tratament în Studiile UV I și UV II

Analiză Tratament	N	Eșec N (%)	Timp median până la eșec (luni)	SR ^a	IC 95% pentru RH ^a	Valoare <i>p</i> ^b
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 6 sau după, în Studiul UV I						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36- 0,70	< 0,001
Timpul până la apariția eșecului la tratament în săptămâna 2 sau după, în Studiul UV II						
Analiză primară (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39- 0,84	0,004

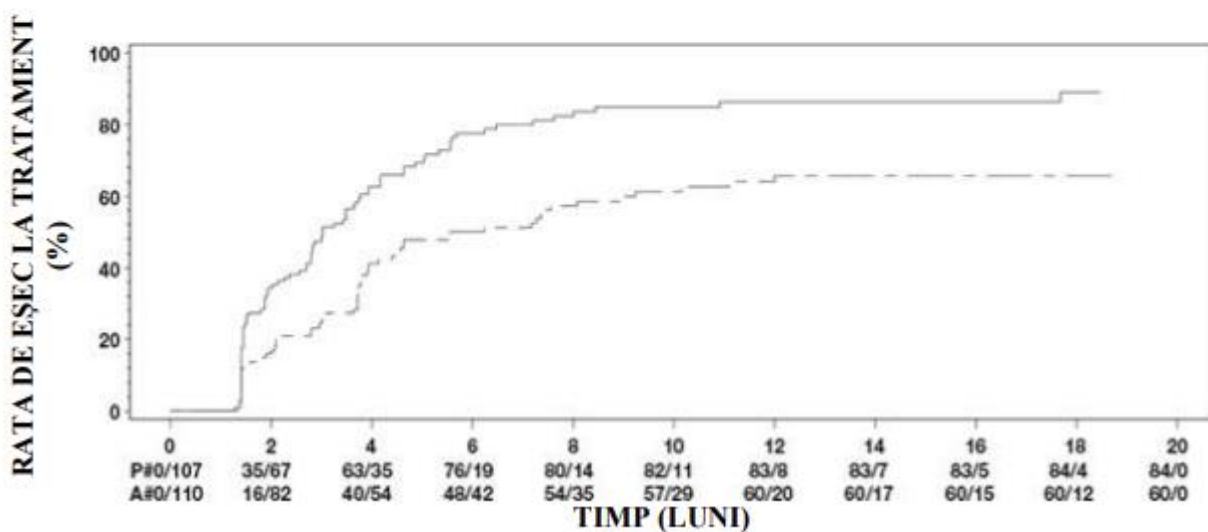
Notă: Eșecul la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV I), sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II), a fost înregistrat ca eveniment. Întreruperile tratamentului din alte cauze în afară de eșec la tratament au fost înregistrate la momentul întreruperii tratamentului.

^aSR pentru adalimumab comparativ cu placebo al scăderii proporționale a riscului având ca factor tratamentul

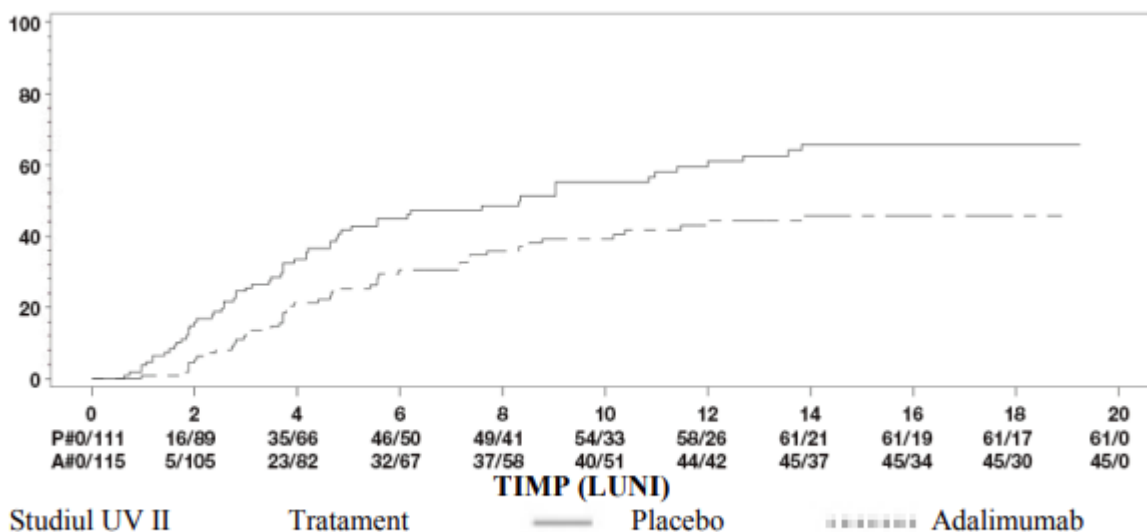
^bValoare *p* din testul de tip log rank.

^cNE = nu pot fi estimate. Mai puțin de jumătate din subiecții cu risc au avut un eveniment.

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier sumarizând timpul până la eșec la tratament în Săptămâna 6 sau după (Studiul UV A) sau în Săptămâna 2 sau după (Studiul UV II)



R A Studiul UV I Tratament — Placebo - - - - - Adalimumab



Notă: P# = Placebo (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc); A# = HUMIRA (Număr al Evenimentelor/Număr la Risc).

În Studiul UV I s-au observat, pentru fiecare componentă a eșecului la tratament, diferențe semnificative statistic în favoarea adalimumab comparativ cu placebo. În Studiul UV II, s-au observat diferențe semnificative statistic doar pentru acuitatea vizuală, dar celelalte componente au fost din punct de vedere numeric în favoarea adalimumab.

Din cei 424 subiecți incluși în faza de extensie ne-controlată pe termen lung a Studiilor UV I și UV II, 60 subiecți au fost considerați neeligibili (de exemplu din cauza deviațiilor sau din cauza complicațiilor secundare retinopatiei diabetice, din cauza intervenției chirurgicale de cataractă sau vitrectomiei) și au fost excluși din analiza primară privind eficacitatea. Din cei 364 de pacienți rămași, 269 (74%) pacienți evaluabili au atins 78 săptămâni de tratament deschis cu adalimumab. Pe baza evaluării datelor observate, 216 (80,3%) au fost în stare de repaus al bolii (fără leziuni inflamatorii active, celularitatea CA \leq 0,5+, CV \leq 0,5+) utilizând concomitent corticosteroizi în doze \leq 7,5 mg pe zi iar 178 (66,2%) au fost în stare de repaus fără utilizare de corticosteroizi. **În săptămâna 78 AVCO a fost fie îmbunătățită, fie menținută (deteriorare < 5 litere) la 88,6% din cazuri.** Datele după Săptămâna 78 au fost în general în concordanță cu aceste rezultate, dar numărul de subiecți înrolați a scăzut după această dată. În general, dintre pacienții care au întrerupt studiul, 18% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse și 8% din cauza răspunsului insuficient la tratamentul cu adalimumab.

Calitatea vieții

Rezultatele raportate de către pacienți cu privire la funcția vizuală au fost măsurate, în ambele studii clinice, folosindu-se chestionarul NEI VFQ-25. În Studiul UV I, majoritatea subscorurilor au fost în favoarea Humira din punct

de vedere numeric, cu diferențe medii semnificative statistic pentru acuitatea vizuală în general, durerea oculară, vederea de aproape, sănătatea mintală și scorul total și, în Studiul UV II, pentru acuitatea vizuală în general și sănătatea mintală. În Studiul UV I, efectele legate de acuitatea vizuală nu au fost în favoarea Humira din punct de vedere numeric pentru vederea cromatică și, în Studiul UV II, pentru vederea cromatică, vedere periferică și vederea de aproape.

Concluzia acestor studii arată că Adalimumab încetinește evoluția bolii către stadiile avansate de severitate, pe o perioadă mai mare de 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet recunoaște și clasifică uveita inflamatorie ca pe o boală inflamatorie rară a ochiului (ORPHA:98715) având o prevalență de 1-5/10 000, cu subcategoriile de uveită anterioară (ORPHA:280886), intermediară (ORPHA:279914), posterioară (ORPHA:280892) și panuveită (ORPHA:280898).

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/importanță din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, cu 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	7
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care	15



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 către 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 (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 21 state membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	82

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Adalimumabum și DC Humira, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, 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 prețului de referință.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Adalimumabum și DC Humira 40 mg/ 0,4 ml soluție injectabilă în seringă preumplută și soluție injectabilă în pen preumplut pentru indicația: „tratamentul uveitei non-infecțioase, intermediare, posterioare și panuveitei la pacienții adulți care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi, la pacienții care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi sau pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Humira (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211216154189/anx_154189_ro.pdf)
- 2.AVIZ HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15576_HUMIRA_PIC_EI_uveite_Avis2_CT15576.pdf)
- 3.NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta460/resources/adalimumab-and-dexamethasone-for-treating-noninfectious-uveitis-pdf-82604898838213>)
- 4.Ghidul terapeutic al Asociației Profesionale a Oftalmologilor (BVA) și al Societății de Oftalmologie de din Germania (DOG): <https://www.augeninfo.de/offen/start.php> și poate fi consultat la link-urile: <http://augeninfo.de/leit/leit24b.pdf> și <http://augeninfo.de/leit/leit24a.pdf>
- 5.EPAR Humira (https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/humira-h-c-481-ii-0146-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
6. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932–943.
7. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled Phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183–1192.
8. Suhler EB, Jaffe GJ, Nguyen QD, et al. Long-term safety and efficacy of adalimumab in patients with non-infectious intermediate, posterior, or panuveitis. *Ophthalmology* 2021;128:899-909
9. 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, Publicat în M.Of. Nr. 364/28.04.2023
- 10.ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 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, Publicat în M.Of. Nr. 371/02.05.2023

Raport finalizat la data de: 29.05.2023

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