



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RISANKIZUMABUM

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau o terapie biologică

Data depunerii dosarului

26.05.2023

Numărul dosarului

16797

PUNCTAJ: 65 de puncte





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Risankizumabum

1.2.1. DC: Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.2.2. DC: Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș

1.3. Cod ATC: L04AC18

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 21 noiembrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă(Skyrizi 600 mg) soluție injectabilă în cartuș (Skyrizi 360 mg)
Concentrații	600 mg 360 mg
Calea de administrare	perfuzie intravenoasă (Skyrizi 600 mg) injecție subcutanată (Skyrizi 360 mg)
Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă cutie cu un cartus + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat la data de 02.10.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru concentrațiile de 360 mg și 600 mg	21204,12 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	21204,12 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Skyrizi

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau o terapie biologică.	Doza recomandată este de 600 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8, urmată de o doză de 360 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă dovezi al beneficiului terapeutic până în săptămâna 24 trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Risankizumabum pentru indicația „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau o terapie biologică,*” a propus aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

Precizăm că medicamentul cu DCI Risankizumabum este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu ultima completare din data de 31.08.2023, fiind listat în G31f Psoriazis cronic sever (plăci), din cadrul Sublistei 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,*”.

Medicamentul cu DCI Risankizumabum are adnotat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 28.09.2023, indicația terapeutică listată pentru DCI Risankizumabum vizează afecțiunea psoriazis.

Prețul medicamentului Skyrizi a fost aprobat în O.M.S. nr. 3309/27.09.2023, publicat în M.Of. Nr. 876/28.09.2023. O.M.S. nr. 3309/27.09.2023 reprezintă completarea OMS nr. 2408/2023 (CANAMED). Precizăm că prețul medicamentului Skyrizi aprobat de către Ministerul Sănătății, respectiv copie extras CANAMED sau avis intern de preț cu valoare aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății a reprezentat solicitarea DETM către reprezentantul DAPP din România. Precizăm că documentația dosarului este considerată completă, în acord cu prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, începând din luna octombrie 2023.

2. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Eficacitatea și siguranța risankizumab a fost evaluată la 1419 pacienți cu forme moderate până la severe de boală Crohn în cadrul a trei studii clinice multicentrice, randomizate, cu design dublu-orb și controlate cu placebo. Pacienții înrolați aveau vârsta de 16 ani sau peste, cu un indice de activitate al bolii Crohn (CDAI) de 220 până la 450, o frecvență medie zilnică a scaunului (FS) ≥ 4 și/sau un scor mediu zilnic al durerii abdominale (APS) ≥ 2 și un scor endoscopic simplu pentru boala Crohn (SESCD) de ≥ 6 sau ≥ 4 pentru boala ileală izolată, excluzând componenta de îngustare și fiind confirmat de un revizor central.



Au existat două studii de inducție intravenoasă, cu durată de 12 săptămâni (ADVANCE și MOTIVATE), care au inclus o perioadă de extensie de 12 săptămâni pentru pacienții care nu au obținut răspuns clinic FS/APS (scădere $\geq 30\%$ a FS și/sau scădere $\geq 30\%$ a APS și ambele rezultate nu mai slabe decât valoarea inițială) în săptămâna 12. ADVANCE și MOTIVATE au fost urmate de studiul FORTIFY, cu durată de 52 săptămâni, randomizat, de retragere a tratamentului de întreținere subcutanat, care a înrolat pacienți cu răspuns clinic FS/APS la tratamentul de inducție i.v., reprezentând cel puțin 64 de săptămâni de terapie.

În studiile ADVANCE și MOTIVATE, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra risankizumab fie la o doză de 600 mg (doza recomandată), fie de 1 200 mg, sau placebo, în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

În cadrul studiului ADVANCE, 58% (491/850) dintre pacienți au înregistrat eșec sau au manifestat intoleranță la tratamentul cu una sau mai multe terapii biologice (eșec biologic anterior), iar 42% (359/850) dintre pacienți au înregistrat eșec sau au manifestat intoleranță la tratamentul cu terapii convenționale, dar nu terapii biologice (fără eșec biologic anterior).

Dintre pacienții fără eșec biologic anterior din cadrul studiului ADVANCE,

- (87%) 314/359 nu au fost expuși anterior la terapie biologică,
- 13% au primit anterior un medicament biologic, dar nu au înregistrat eșec niciodată sau nu au manifestat niciodată intoleranță.

Toți pacienții din cadrul studiului MOTIVATE au prezentat eșec la tratamentul biologic administrat anterior.

În ambele studii, o proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab au atins comparativ cu pacienții care au primit placebo, obiectivele primare de evaluare ale remisiunii clinice în săptămâna 12 și răspunsul endoscopic în săptămâna 12.

Răspunsul clinic îmbunătățit al FS/APS și remisiunea clinică au fost semnificative încă din săptămâna 4 la pacienții tratați cu risankizumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 12 (Tabelul 1).

Tabelul 1. Rezultatele privind eficacitatea în cadrul ADVANCE și MOTIVATE

	ADVANCE			MOTIVATE		
	Placebo IV (N=175) %	Risankizumab 600 mg IV (N=336) %	Treatment difference ^d (95% CI)	Placebo IV (N=187) %	Risankizumab 600 mg IV (N=191) %	Treatment difference ^d (95% CI)
Co-primary endpoints						
Clinical remission at week 12 ^e	22%	43%	22% [14%, 30%] ^a	19%	35%	15% [6%, 24%] ^b
Endoscopic response at week 12 ^f	12%	40%	28% [21%, 35%] ^a	11%	29%	18% [10%, 25%] ^a
Additional endpoints						
Enhanced SF/APS clinical response at week 4 ^g	31%	46%	15% [6%, 23%] ^b	32%	45%	14% [4%, 23%] ^c
Enhanced SF/APS clinical response at week 12 ^g	42%	63%	21% [12%, 30%] ^a	39%	62%	23% [13%, 33%] ^a
CDAI <150 at week 4	10%	18%	8% [1%, 14%] ^c	11%	21%	10% [2%, 17%] ^c
CDAI <150 at week 12	25%	45%	21% [12%, 29%] ^a	20%	42%	22% [13%, 31%] ^a
Mucosal healing at week 12 ^h	(N=173) 8%	(N=336) 21%	14% [8%, 19%] ^a	(N=186) 4%	(N=190) 14%	9% [4%, 15%] ^b
Endoscopic remission at week 12 ⁱ	9%	24%	15% [9%, 21%] ^a	4%	19%	15% [9%, 21%] ^a

^a Statistically significant under multiplicity-control for risankizumab vs placebo comparison (p<0.001).

^b Statistically significant under multiplicity-control for risankizumab vs placebo comparison (p≤0.01).

^c Nominal p ≤ 0.05 risankizumab vs placebo comparison.

^d Adjusted treatment difference.

^e Clinical remission based on SF/APS: average daily SF ≤2.8 and not worse than baseline and average daily AP score ≤1 and not worse than baseline.

^f Endoscopic response: greater than 50% decrease in SES-CD from baseline, or a decrease of at least 2 points for subjects with a baseline score of 4 and isolated ileal disease.

^g Enhanced SF/APS clinical response: ≥60% decrease in average daily SF and/or ≥35% decrease in average daily AP score and both not worse than Baseline, and/or clinical remission.

^h Mucosal healing: SES-CD ulcerated surface subscore of 0 in subjects with a subscore of ≥1 at Baseline. ⁱ Endoscopic remission: SES-CD ≤4 and at least a 2 point reduction versus Baseline and nosubscore greater than 1 in any individual variable.

În săptămâna 12, o proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab a obținut o scădere de cel puțin 100 puncte față de valoarea inițială a CDAI, comparativ cu placebo (ADVANCE, risankizumab =60%, placebo=37%, p <0,001; MOTIVATE, risankizumab =60%, placebo=30%, p <0,001).

În săptămâna 12, o proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab a obținut atât răspunsul clinic îmbunătățit al FS/APS, cât și răspunsul endoscopic în săptămâna 12, comparativ cu placebo (ADVANCE, risankizumab =31%, placebo=8%, p <0,001; MOTIVATE, risankizumab =21%, placebo=7%, p <0,001).

Rezultatele pentru obiectivele primare de evaluare la subgrupurile (fără a lua în considerare multiplicitatea) de pacienți cu și fără eșec biologic anterior sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2. Rezultatele privind eficacitatea în săptămâna 12 la subgrupurile de pacienți cu eșec al tratamentului biologic anterior și pacienții fără eșec biologic anterior în cadrul ADVANCE

	ADVANCE		
	Placebo IV	Risankizumab 600 mg	Treatment difference (95% CI)
Clinical remission per SF/AP Score			
Prior biologic failure	23% (N=97)	41% (N=195)	18% [7%, 29%]
Without prior biologic failure	21% (N=78)	48% (N=141)	27% [15%, 39%]
Endoscopic response			
Prior biologic failure	11% (N=97)	33% (N=195)	21% [12%, 31%]
Without prior biologic failure	13% (N=78)	50% (N=141)	38% [27%, 49%]

În cadrul studiului ADVANCE, o proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab, cu și fără eșec biologic anterior, a atins CDAI < 150, comparativ cu pacienții care au primit placebo (cu eșec biologic anterior, risankizumab =42%, placebo=26%; fără eșec biologic anterior, risankizumab =49%, placebo=23%).

Frecvența de spitalizare determinată de boala Crohn până în săptămâna 12 a fost mai mică la pacienții tratați cu risankizumab, comparativ cu pacienții care au fost tratați cu placebo (ADVANCE, risankizumab =3%, placebo=12%, p <0,001; MOTIVATE, risankizumab =3%, placebo=11%, p ≤ 0,01).

Studiul FORTIFY a evaluat 462 de pacienți proveniți din studiile ADVANCE și MOTIVATE cu răspuns clinic FS/APS la 12 săptămâni de tratament de inducție cu risankizumab intravenos (i.v.). Pacienții au fost randomizați să primească în continuare un tratament de întreținere cu risankizumab 360 mg subcutanat (s.c.) (doza recomandată) sau risankizumab 180 mg s.c. o dată la fiecare 8 săptămâni, sau să efectueze retragerea tratamentului de inducție cu risankizumab și să li se administreze placebo s.c. o dată la fiecare 8 săptămâni timp de până la 52 de săptămâni.

Obiectivele primare de evaluare au fost reprezentate de remisiunea clinică în săptămâna 52 și răspunsul endoscopic în săptămâna 52. Obiectivele primare de evaluare au fost măsurate, de asemenea, la pacienții cu și fără eșec biologic anterior (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Rezultatele privind eficacitatea în FORTIFY în săptămâna 52
 (64 de săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

	Risankizumab IV induction/ Placebo SC^f (N=164) %	Risankizumab IV induction/ Risankizumab 360 mg SC (N=141) %	Treatment difference (95% CI)
Co-primary endpoints			
Clinical remission	40%	52%	15% [5%, 25%] ^{a,g}
Prior biologic failure	34% (N=123)	48% (N=102)	14% [1%, 27%]
Without prior biologic failure	56% (N=41)	62% (N=39)	5% [-16%, 27%]
Endoscopic response	22%	47%	28% [19%, 37%] ^{b,g}
Prior biologic failure	20% (N=123)	44% (N=102)	23% [11%, 35%]
Without prior biologic failure	27% (N=41)	54% (N=39)	27% [6%, 48%]
Additional endpoints			
Enhanced SF/APS clinical response	49%	59%	13% [2%, 23%] ^{c,g}
Maintenance of clinical remission^h	(N = 91) 51%	(N = 72) 69%	21% [6%, 35%] ^{d,g}
Endoscopic remission	13%	39%	28% [20%, 37%] ^{c,g}
Mucosal healing	(N = 162) 10%	(N = 141) 31%	22% [14%, 30%] ^{c,g}

a Statistically significant under multiplicity-control for risankizumab vs placebo comparison ($p \leq 0.01$).

b Statistically significant under multiplicity-control for risankizumab vs placebo comparison ($p < 0.001$).

c Nominal $p < 0.001$ risankizumab vs placebo comparison without overall type I error control.

d Nominal $p \leq 0.01$ risankizumab vs placebo comparison without overall type I error control. e Nominal $p \leq 0.05$ risankizumab vs placebo comparison without overall type I error control.

f The induction-only group consisted of subjects who achieved clinical response to risankizumab induction therapy and were randomised to receive placebo in the maintenance study (FORTIFY).

g Adjusted treatment difference.

h Maintenance of clinical remission: clinical remission at week 52 in subjects with clinical remission at week 0.

Remisiunea clinică și endoscopică în săptămâna 52 a fost observată cu frecvențe mai mari la pacienții tratați cu risankizumab i.v./risankizumab s.c., comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat risankizumab i.v./placebo s.c. (28% față de 10%, respectiv, valoarea nominală $p < 0,001$).

În săptămâna 52, o proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab i.v./risankizumab s.c. a atins CDAI < 150 , comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat risankizumab i.v./placebo s.c. (52% față de 41%, respectiv, valoarea nominală $p \leq 0,01$).

O proporție mai mare de pacienți tratați cu risankizumab i.v./risankizumab s.c. a obținut o scădere de cel puțin 100 puncte a valorii inițiale CDAI, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat risankizumab i.v./placebo s.c. (62% față de 48%, respectiv, valoarea nominală $p \leq 0,01$).

91 de pacienți care nu au avut răspuns clinic FS/APS la 12 săptămâni după inducția cu risankizumab în studiile ADVANCE și MOTIVATE au primit o doză de risankizumab 360 mg administrată subcutanat în săptămâna 12 și săptămâna 20. Dintre acești pacienți, 64% (58/91) au obținut răspuns clinic FS/APS în săptămâna 24; 33 dintre pacienții care au obținut răspuns clinic FS/APS s-au înrolat în FORTIFY și au continuat să primească risankizumab 360



mg s.c. o dată la fiecare 8 săptămâni timp de până la 52 de săptămâni. Dintre acești pacienți, 55% (18/33) au obținut remisiune clinică și 45% (15/33) au obținut răspuns endoscopic în săptămâna 52.

În timpul FORTIFY, 30 de pacienți au înregistrat pierderea răspunsului la tratamentul cu risankizumab 360 mg s.c. și li s-a administrat tratament de salvare cu risankizumab (doză unică de 1200 mg i.v., urmată de 360 mg s.c. o dată la fiecare 8 săptămâni). Dintre acești pacienți, 57% (17/30) au obținut un răspuns clinic FS/APS în săptămâna 52. În plus, 20% (6/30) și 34% (10/29) dintre pacienți au obținut remisiune clinică și respectiv, răspuns endoscopic în săptămâna 52.

Calitatea vieții dpdv al sănătății a fost evaluată prin Chestionarul privind boala inflamatorie intestinală (IBDQ) și Sondajul privind sănătatea în formă prescurtată cu 36 de itemi (SF-36).

Ameliorarea fatigabilității a fost evaluată prin Scala de evaluare funcțională a terapiei în bolile cronice – (FACIT). Capacitatea de muncă a fost evaluată prin chestionarul privind deficiența de activitate și productivitate a muncii CD (WPAI-CD).

În săptămâna 12 a studiilor ADVANCE și MOTIVATE, pacienții tratați cu risankizumab, comparativ cu pacienții tratați cu placebo, au obținut îmbunătățiri semnificative clinic față de valoarea inițială, la scorul total IBDQ, la toate scorurile din domeniul IBDQ (simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială), la Scorul SF-36 rezumativ al componentelor fizice și mintale, FACIT-Fatigabilitate și WPAI-CD,.

Pentru WPAI-CD, în cadrul studiului ADVANCE, au fost demonstrate reduceri mai mari ale gradului de afectare în timpul lucrului, ale gradului de afectare generală a muncii și a activității; iar reducerea mai mare a gradului de afectare a activității a fost demonstrată în cadrul studiului MOTIVATE. Aceste îmbunătățiri s-au menținut la pacienții tratați cu risankizumab i.v./ risankizumab s.c. în cadrul studiului FORTIFY până în săptămâna 52.

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu boală Crohn tratați cu risankizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienții cu psoriazis în plăci.

Frecvența infecțiilor din datele cumulate din studiile de inducție cu durata de 12 săptămâni a fost de 83,3 evenimente la 100 de subiecți-ani, la subiecții tratați cu risankizumab 600 mg intravenos, comparativ cu 117,7 evenimente la 100 de subiecți-ani în grupul cu placebo.

Frecvența infecțiilor grave a fost de 3,4 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții tratați cu risankizumab 600 mg intravenos, comparativ cu 16,7 evenimente la 100 de subiecți-ani în grupul cu placebo.

Frecvența infecțiilor în cadrul studiului de întreținere cu durata de 52 de săptămâni a fost de 57,7 evenimente la 100 de subiecți-ani, la subiecții tratați cu risankizumab 360 mg subcutanat după inducția cu risankizumab, comparativ cu 76,0 evenimente la 100 de subiecți-ani, la subiecții cărora li s-a administrat placebo după inducția cu risankizumab.



Frecvența infecțiilor grave a fost de 43,6 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții tratați cu risankizumab 360 mg subcutanat după inducția cu risankizumab, comparativ cu 5,0 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat placebo după inducția cu risankizumab.

La fel ca toate proteinele utilizate în scop terapeutic, risankizumab prezintă potențial imunogen.

Detectarea apariției anticorpilor depinde în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului de depistare.

În cadrul studiilor clinice cu privire la boala Crohn, pentru subiecții cu boală Crohn tratați cu risankizumab la dozele recomandate, intravenos pentru inducție și subcutanat pentru întreținere, timp de până la 64 săptămâni, au fost detectați anticorpi anti-medicament și anticorpi neutralizanți la 3,4% (2/58) și, respectiv, 0% (0/58) dintre subiecții evaluați. Anticorpii anti-risankizumab, inclusiv anticorpii neutralizanți, nu s-au asociat cu modificări ale răspunsului clinic sau ale profilului de siguranță.

3. AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR/FINAL CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

Autorizația studiului clinic cu titlul "*A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study to Assess the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Failed Prior Biologic Treatment*", având Protocol nr. M15-991, nr. Eudra-CT: 2016-003190-17 a fost depusă de către solicitant ca parte a documentației. Autorizația emisă de ANMDMR are nr. 27299E/16.08.2017. Codul studiului alocat pe site-ul clinicaltrials.gov este NCT03104413. Solicitantul a furnizat în cadrul documentației depuse raportul final al acestui studiu clinic.

Studiul amintit este denumit studiul MOTIVATE în raportul HAS aferent evaluării tehnologiei Skyrizi ca terapie pentru boala Crohn.

Acest studiu clinic s-a desfășurat la nivel global în 214 centre din următoarele țări: Argentina, Australia, Austria, Belarus, Belgia, Bosnia și Herțegovina, Bulgaria, Canada, Chile, China, Columbia, Croația, Cehia, Danemarca, Egipt, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Israel, Italia, Letonia, Lituania, Olanda, Noua Zeelandă, Polonia, Portugalia, România, Federația Rusă, Serbia, Singapore, Slovacia, Africa de Sud, Coreea. Un număr de 618 pacienți au fost evaluați pentru participarea la acest studiu.

Conform informației prezentate pe site-ul clinicaltrials.gov au fost aprobate 4 centre de investigație în România:

- Institutul Clinic Fundeni, București
- SC Tvm Med SRL, Cluj Napoca
- SC Centrul Medical Țuculanu SRL, Timisoara



- SC Cabinet Particular Policlinic Algomed SRL, Timișoara.

Conform informațiilor furnizate pe site-ul Clinical Trial Register,

- perioada de studiu a fost cuprinsă între 18 Decembrie 2017 și 19 mai 2021.
- 9 pacienți au fost înrolați în România.

Numărul de pacienți participanți la studiu în funcție de țara de proveniență, este prezentat în tabelul următor.

Population of trial subjects	
Subjects enrolled per country	
Country: Number of subjects enrolled	Australia: 4
Country: Number of subjects enrolled	Belarus: 1
Country: Number of subjects enrolled	Bosnia and Herzegovina: 2
Country: Number of subjects enrolled	Canada: 63
Country: Number of subjects enrolled	Chile: 7
Country: Number of subjects enrolled	China: 1
Country: Number of subjects enrolled	Colombia: 2
Country: Number of subjects enrolled	Egypt: 22
Country: Number of subjects enrolled	Argentina: 7
Country: Number of subjects enrolled	Israel: 14
Country: Number of subjects enrolled	Korea, Democratic People's Republic of: 21
Country: Number of subjects enrolled	New Zealand: 7
Country: Number of subjects enrolled	Russian Federation: 12
Country: Number of subjects enrolled	Serbia: 14
Country: Number of subjects enrolled	Singapore: 2
Country: Number of subjects enrolled	South Africa: 4
Country: Number of subjects enrolled	Taiwan: 10
Country: Number of subjects enrolled	United States: 150
Country: Number of subjects enrolled	Austria: 3
Country: Number of subjects enrolled	Belgium: 12
Country: Number of subjects enrolled	Bulgaria: 4
Country: Number of subjects enrolled	Croatia: 7
Country: Number of subjects enrolled	Denmark: 14
Country: Number of subjects enrolled	Estonia: 1
Country: Number of subjects enrolled	France: 63
Country: Number of subjects enrolled	Germany: 26
Country: Number of subjects enrolled	Ireland: 3
Country: Number of subjects enrolled	Italy: 17
Country: Number of subjects enrolled	Latvia: 1
Country: Number of subjects enrolled	Lithuania: 3
Country: Number of subjects enrolled	Netherlands: 5
Country: Number of subjects enrolled	Poland: 9
Country: Number of subjects enrolled	Portugal: 13
Country: Number of subjects enrolled	Romania: 9
Country: Number of subjects enrolled	Slovakia: 18
Country: Number of subjects enrolled	Spain: 15
Country: Number of subjects enrolled	Switzerland: 5
Country: Number of subjects enrolled	Czechia: 19
Country: Number of subjects enrolled	United Kingdom: 18
Country: Number of subjects enrolled	Greece: 10
Worldwide total number of subjects	618
EEA total number of subjects	252

Sursa: Clinical Trial Register



Stratificarea în funcție de vârstă a pacienților participanți la studiu este prezentată în tabelul următor.

Subjects enrolled per age group	
In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	5
Adults (18-64 years)	582
From 65 to 84 years	31
85 years and over	0

Sursa: Clinical Trial Register

Detalii privind criteriile de includere în studiu, respectiv de excludere din studiu, obiectivele principale și secundare, criteriile de evaluare sunt prezentate succint la punctul 2 din cadrul acestui raport, intitulat EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ (a se vedea studiul MOTIVATE).

Solicitantul a depus ca parte a documentației autorizația studiului clinic M16-006, denumit și studiul ADVANCE în raportul HAS aferent evaluării tehnologiei Skyrizi ca terapie pentru boala Crohn. Titlul studiului este: „A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease”. Protocolul are nr. M16-006, iar autorizația ANMDMR are nr. 27300E/16.08.2017. Nr. Eudra-CT alocat acestui studiu este: 2016-0033123-32, iar codul studiului alocat pe site-ul clinicaltrials.gov este NCT03105128. Solicitantul a furnizat în cadrul documentației depuse raportul final al acestui studiu clinic.

Studiul clinic s-a desfășurat la nivel global în 297 centre din următoarele țări: Australia, Austria, Belarus, Belgia, Bosnia și Herțegovina, Brazilia, Bulgaria, Canada, Chile, China, Croația, Republica Cehă, Estonia, Germania, Grecia, Israel, Italia, Japonia, Letonia, Malaezia, Mexic, Olanda, Noua Zeelandă, Norvegia, Polonia, Portugalia, România, Rusia, Serbia, Singapore, Slovacia, Africa de Sud, Coreea de Sud, Spania, Suedia, Elveția, Ucraina, Regatul Unit și Statele Unite ale Americii. În acest studiu au fost înrolați 931 de pacienți.

Conform informației prezentate pe site-ul clinicaltrials.gov au fost aprobate 3 centre de investigație în România:

- SC Tvm Med SRL, Cluj Napoca
- SC Centrul Medical Țuculanu SRL, Timisoara
- SC Cabinet Particular Policlinic Algomed SRL, Timișoara.



Conform informațiilor furnizate pe site-ul Clinical Trial Register,

- perioada de studiu a fost cuprinsă între 10 Mai 2017 și 14 Aprilie 2021.
- 6 pacienți au fost înrolați în România.

Numărul de pacienți participanți la studiu în funcție de țara de proveniență, este prezentat în tabelul următor.

Population of trial subjects	
Subjects enrolled per country	
Country: Number of subjects enrolled	Australia: 4
Country: Number of subjects enrolled	Belarus: 1
Country: Number of subjects enrolled	Bosnia and Herzegovina: 2
Country: Number of subjects enrolled	Brazil: 14
Country: Number of subjects enrolled	Canada: 65
Country: Number of subjects enrolled	Chile: 2
Country: Number of subjects enrolled	China: 75
Country: Number of subjects enrolled	Israel: 22
Country: Number of subjects enrolled	Japan: 75
Country: Number of subjects enrolled	Korea, Democratic People's Republic of: 18
Country: Number of subjects enrolled	Malaysia: 1
Country: Number of subjects enrolled	Mexico: 2
Country: Number of subjects enrolled	New Zealand: 6
Country: Number of subjects enrolled	Russian Federation: 25
Country: Number of subjects enrolled	Serbia: 23
Country: Number of subjects enrolled	Singapore: 1
Country: Number of subjects enrolled	South Africa: 27
Country: Number of subjects enrolled	Ukraine: 17
Country: Number of subjects enrolled	United States: 145
Country: Number of subjects enrolled	Austria: 7
Country: Number of subjects enrolled	Belgium: 68
Country: Number of subjects enrolled	Bulgaria: 4
Country: Number of subjects enrolled	Croatia: 14
Country: Number of subjects enrolled	Estonia: 3
Country: Number of subjects enrolled	Germany: 74
Country: Number of subjects enrolled	Italy: 38
Country: Number of subjects enrolled	Latvia: 2
Country: Number of subjects enrolled	Netherlands: 8
Country: Number of subjects enrolled	Norway: 10
Country: Number of subjects enrolled	Poland: 63
Country: Number of subjects enrolled	Portugal: 14
Country: Number of subjects enrolled	Romania: 6
Country: Number of subjects enrolled	Slovakia: 8
Country: Number of subjects enrolled	Spain: 18
Country: Number of subjects enrolled	Sweden: 10
Country: Number of subjects enrolled	Switzerland: 4
Country: Number of subjects enrolled	Czechia: 18
Country: Number of subjects enrolled	Greece: 12
Country: Number of subjects enrolled	United Kingdom: 25
Worldwide total number of subjects	931
EEA total number of subjects	377

Sursa: Clinical Trial Register

Stratificarea în funcție de vârstă a pacienților participanți la studiu este prezentată în tabelul următor.

Subjects enrolled per age group	
In utero	0
Preterm newborn - gestational age < 37 wk	0
Newborns (0-27 days)	0
Infants and toddlers (28 days-23 months)	0
Children (2-11 years)	0
Adolescents (12-17 years)	9
Adults (18-64 years)	880
From 65 to 84 years	42
85 years and over	0

Sursa: Clinical Trial Register

Detalii privind criteriile de includere în studiu, respectiv de excludere din studiu, obiectivele principale și secundare, criteriile de evaluare sunt prezentate succint la punctul 2 din cadrul acestui raport, intitulat EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ (a se vedea studiul ADVANCE).

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI RISANKIZUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Risankizumabum este rambursat în Marea Britanie și 7 state membre ale UE pentru indicația supusă prezentei evaluări. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Danemarca, Finlanda, Germania, Olanda, Spania, Suedia.

5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

- concluziile evaluărilor din Franța, Marea Britanie și Germania prezentate cu titlu informativ –

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Haute Autorité de Santé (HAS)

Conform raportul de evaluare a medicamentului Skyrizi ca terapie pentru boala Crohn, publicat pe site-ul HAS la data de 12 aprilie 2023, Comisia pentru Transparență a acordat un **beneficiu terapeutic important** pentru tehnologia risankizumab indicată pentru formele moderate până la severe ale bolii Crohn active la pacienții adulți care au eșuat (răspuns insuficient, pierderea răspunsului sau intoleranță) la tratamentul convențional (corticosteroizi sau imunosupresoare) și cel puțin un anti-TNF α sau care au o contraindicație medicală la aceste tratamente. Pentru alte categorii de pacienți cu boală Crohn nu a fost alocat niciun beneficiu terapeutic de către experții francezi.



Avizul favorabil rambursării este datat 5 aprilie 2023, iar nivelul de rambursare propus este 65%.

Evaluarea tehnologiei Skyrizi s-a efectuat pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice ADVANCE și MOTIVATE.

Având în vedere indicația tehnologiei Skyrizi, Comisia pentru Transparență a identificat 2 situații clinice pentru care sunt disponibile următoarele terapii, considerate a fi comparatori pentru risankizumab:

– eșec la tratament convențional (corticosteroizi și imunosupresoare precum AZA sau 6-MP):

- există două medicamente comparator, anti-TNF α : adalimumab (HUMIRA și biosimilarele sale);
infiximab (REMICADE și biosimilarele sale).

– eșec, sau contraindicații la terapia convențională, inclusiv un imunosupresor (cum ar fi AZA sau 6-MP) sau un corticosteroid și la cel puțin un anti-TNF α

➤ alternativele sunt:

- reintroducerea unui anti-TNF α (infiximab, adalimumab);
- utilizarea unui tratament biologic cu o altă țintă decât TNF α :
 - ustekinumab (STELARA), un inhibitor de interleukine anti-IL12 și -23.
 - vedolizumab (ENTYVIO), un inhibitor selectiv al integrinei $\alpha 4\beta 7$ umane.

5.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Tehnologia Skyrizi a fost evaluată de către experții NICE ca terapie pentru boala Crohn, conform raportului nr. 888, publicat la data de 17 mai 2023 pe site-ul institutului. Risankizumab este recomandat ca opțiune pentru tratarea bolii Crohn cu activitate moderată până la severă la persoanele cu vârsta de 16 ani și peste, în următoarele situații:

- nu există un răspuns satisfăcător la terapia biologică administrată
- nu mai există răspuns la terapia biologică administrată
- tratamentul biologic administrat nu mai este tolerat de către pacient
- terapia cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa nu este adecvată.

Risankizumab este recomandat numai dacă compania îl furnizează conform acordului comercial.

Evaluarea tehnologiei Skyrizi s-a efectuat pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice ADVANCE, MOTIVATE și FORTIFY.

Comparatorii relevanți pentru populația de pacienți care prezintă eșec la terapiile convenționale sunt reprezentați de: adalimumab, infiximab și ustekinumab.

Comparatorii relevanți pentru populația de pacienți care prezintă eșec la tratamentul biologic sunt: ustekinumab și vedolizumab.



Scottish Medicines Consortium (SMC)

Conform informațiilor prezentate pe site-ul autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția, evaluarea medicamentului Skyrizi ca terapie pentru boala Crohn nu este disponibilă la data întocmirii acestui raport.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Pe site-ul institutului german IQWiG sunt publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului Skyrizi, ca terapie pentru boala Crohn. Primul raport are nr. A22-133 și este datat 30 martie 2023. Experții germani au identificat 2 populații de pacienți cu boală Crohn acoperite de indicația aprobată centralizat pentru risankizumab. Acestea sunt reprezentate de:

1. pacienți adulți cu formă moderată spre severă de boală Crohn care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională sau nu mai răspund la terapia convențională administrată sau prezintă intoleranță la aceasta.
2. pacienți adulți cu formă moderată spre severă de boală Crohn care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia biologică sau nu mai răspund la terapia biologică administrată sau prezintă intoleranță la aceasta (terapia biologică fiind reprezentată de antagoniști TNF alfa sau inhibitor de integrină sau de interleukină).

Comparatorii validați de către experții germani pentru cele 2 categorii de pacienți sunt antagoniști TNF alfa (adalimumab sau infliximab), sau inhibitor de integrină (vedolizumab) sau de interleukină (ustekinumab).

Experții germani au analizat rezultatele studiului clinic randomizat SEQUENCE. Acest studiu se afla în curs de desfășurare la data întocmirii raportului german. Design-ul studiului a fost deschis. SEQUENCE compară risankizumab cu ustekinumab la pacienți adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat sau au dezvoltat intoleranță la antagoniștii factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa. Detalii privind acest studiu clinic nu sunt prezentate în cadrul raportului DETM.

Concluzia evaluării a fost că nu a fost dovedită existența niciunui beneficiu adițional adus de terapia cu risankizumab. În raportul IQWiG se amintește că G-BA decide existența sau nu a unui beneficiu adițional aferent tehnologiei evaluate.

Cel de-al doilea raport reprezintă o completare a primului raport, are nr. A23-40 și este datat 26 mai 2023. Dovezile analizate au provenit din același studiu clinic SEQUENCE, însă au fost prezentate de către compania solicitantă noi date pe baza cărora experții germani au concluzionat următoarele:

- pentru populația de pacienți reprezentată de pacienți adulți cu formă moderată spre severă de boală Crohn care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia biologică sau nu mai răspund la terapia biologică administrată sau prezintă intoleranță la aceasta (terapia biologică fiind reprezentată de antagoniști TNF alfa sau inhibitor de integrină sau de interleukină), **există un indiciu de beneficiu adițional adus de terapia cu Skyrizi raportat la terapia considerată comparator.**
- pentru populația de pacienți reprezentată de pacienți adulți cu formă moderată spre severă de boală Crohn care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională sau nu mai răspund la terapia convențională administrată sau prezintă intoleranță la aceasta, **nu există un indiciu de beneficiu adițional adus de terapia cu Skyrizi raportat la terapia considerată comparator.**

În raportul IQWIG se amintește că G-BA decide existența unui beneficiu adițional aferent tehnologiei evaluate.

[der Gemeinsame Bundesausschuss \(G-BA\)](#)

Pe site-ul Comitetului Federal german este publicată rezoluția privind rambursarea tehnologiei Skyrizi pentru tratamentul pacienților cu boală Crohn, datată 15 iunie 2023.

Dintre cele 2 categorii de pacienți amintite în raportul IQWIG, doar pentru cea de-a doua există un indiciu de beneficiu suplimentar minor adus de terapia cu risankizumab, în opinia experților germani.

6. COSTUL TERAPIEI

Comparatorul propus de către solicitant are DCI Ustekinumab și DC Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, respectiv Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Acest medicament este inclus în Listă pentru concentrația de 90 mg, fiind listat în G31a „Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt,, la poziția 4, din cadrul Secțiunii 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,, parte a SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,.

DCI Ustekinumab are adnotat simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 28.09.2023, medicamentul Ustekinumab este inclus în protocolul pentru boala cronică inflamatorie intestinală. Acesta este redat în cele ce urmează.



„Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului

- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. dificile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului

- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă

- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.

- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANM DMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.



2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4 g)/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC.

Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)



Indicațiile tratamentului biologic (infiximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infiximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infiximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infiximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).

- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical"

- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:



- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni

- copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• **Infliximab - original și biosimilar**

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) - se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere

• **Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni- în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

• **Ustekinumab**

- **Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament**

- **Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)**

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

<i>Greutatea pacientului</i>	<i>Doza recomandată</i>
<i>≤ 55 kg</i>	<i>260 mg - 2 flacoane</i>
<i>> 55 kg până la ≤ 85 kg</i>	<i>390 mg - 3 flacoane</i>
<i>> 85 kg</i>	<i>520 mg - 4 flacoane</i>

• **Tofacitinib**

- **Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.**



- *Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.*

- *Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm^3 , număr total de neutrofile $< 1000/\text{mm}^3$, valoarea Hb $< 9\text{g/dl}$*

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

• **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** - 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

• **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**

- În schema de menținere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)** la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)

- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni

- Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos

- În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

• **Adalimumab**, (original și biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea $< 40 \text{ kg}$ - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea $\geq 40 \text{ kg}$ - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

• **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.



- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

• **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

- Nota bene!

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.

- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continua cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:



1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

• Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

• Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranța inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

• Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

• Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

• La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicină internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de



familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate,,.

În acest context, amintim definiția comparatorului prevăzută în O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare este:

„comparator - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune 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,,

Așadar, având în vedere aspectele prezentate, **DETM consideră că medicamentul Stelara reprezintă un comparator adecvat pentru tehnologia Skyrizi pentru categoria de pacienți pentru care terapia cu DCI Ustekinumab poate fi administrată în regim rambursat, respectiv „pacienții adulți cu boala Crohn activa, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”.**

Conform metodologiei prezentate în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat,

*„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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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 schema 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,,

Având în vedere faptul că doar concentrația de 90 mg este rambursată pentru medicamentul Stelara, doza de inițiere fiind suportată integral de către deținătorul autorizației de punere pe piață al medicamentului ustekinumab, costul terapiei cu Stelara va cuprinde doar costul suportat de către C.N.A.S.

Având în vedere prevederile legislative din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, costul terapiei va fi efectuat pe o perioadă de 3 ani.

Conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, medicamentul Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este condiționat în cutie cu 1 seringă de sticlă cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol. având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10972,81 lei.

Conform RCP Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută „Prima administrare subcutanată de 90 mg STELARA trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.,,

Prin urmare, luând în considerare intervalul de 12 săptămâni de administrare, începând din săptămâna 8, numărul de administrări necesare pentru o perioadă de 3 ani este:

- în primul an sunt necesare 4 administrări de Stelara.
- în al doilea an sunt necesare 5 administrări de Stelara.
- în al treilea an sunt necesare 4 administrări de Stelara.

Costul terapiei cu Stelara aferent unei perioade de 3 ani este **142.646,53 lei** (13 administrări x 10972,81 lei).

Având în vedere prevederile O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat și posologia pentru Risankizumabum menționată în RCP Skyrizi, pentru o perioadă de 3 ani sunt necesare următoarele administrări:

- în primul an sunt necesare 9 administrări de SKYRIZI (600mg x 3 adm. + 360mg x 6 adm).
- în al doilea an sunt necesare 7 administrări de SKYRIZI.
- în al treilea an sunt necesare 6 administrări de SKYRIZI.

Costul terapiei cu SKYRIZI aferent unei perioade de 3 ani este **466.490,64 lei (21204,12 x 22 administrări)**.

Impactul bugetar determinat de administrarea noii tehnologii este: **+ 227,02 %**.



Conform RCP Stelara, pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment.

În acest caz, costul terapiei cu Stelara aferent unei perioade de 3 ani este **153.619,34 lei** (14 administrări x 10972,81 lei).

În acest caz, impactul bugetar determinat de administrarea noii tehnologii este: **+ 203,66 %**.

Pentru pacienții care necesită administrare la 8 săptămâni a medicamentului ustekinumab, conform recomandărilor din RCP Stelara, DETM nu poate estima care este momentul la care este necesară administrarea mai frecventă a ustekinumabului. Prin urmare, nu poate fi evaluat impactul bugetar al noii tehnologii în această situație.

7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj
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
Statutul de compensare a DCI Risankizumabum în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Costul terapiei: impact bugetar pozitiv	0
TOTAL: 65 de puncte	

8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Risankizumabum cu indicația: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau o terapie biologică*”, **întrunește punctajul de includere condiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

Raport finalizat la 2 noiembrie 2023

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare



4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat

5. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 5 avril 2023

6. NICE, Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease, Technology appraisal guidance, Published: 17 May 2023, www.nice.org.uk/guidance/ta888

7. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/risankizumab-skyrizi-abb-smc2534/>

8. IQWiG, https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf,

https://www.iqwig.de/download/a23-40_risankizumab_addendum-to-project-a22-133_v1-0.pdf

https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

https://www.iqwig.de/download/a23-40_risankizumab_addendum-to-project-a22-133_v1-0.pdf

9. G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6041/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_BAnz.pdf

10. Rezumatul caracteristicilor produsului Skyrizi

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

