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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: ***în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă , incluzând:***

1. ***adulți cu spondilartrită axială activă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație, evidențiate prin valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), care au răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)***

2. adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională

Data depunerii dosarului	**18.03.2022**
Numărul dosarului:	**4001**

Punctaj: 62

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

1.DATE GENERALE

1.1. DCI: Upadacitinibum
1.2. DC: Rinvoq 15 mg comprimate cu eliberare prelungită
1.3. Cod ATC: LO4AA44
1.4. Data eliberării APP: 16.12.2019
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	comprimate cu eliberare prelungită
Concentraţie	**15 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	**Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE /Al x 28 comprimate cu eliberare prelungit**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 15 mg	3.119,58 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 15 mg	111,41 lei

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Rinvoq este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă , incluzând: 1. adulți cu spondilartrită axială activă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație, evidențiate prin valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), care au răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) 2. adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională	Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Rinvoq:
Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, sunt disponibile date limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate în utilizarea upadacitinib la subiecții cu insuficiență renală severă. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Nu a fost studiată utilizarea upadacitinib la subiecți cu boală renală în stadiu final.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinib nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.

Copii și adolescenți

Siguranţa şi eficacitatea RINVOQ la copii şi adolescenţi cu spondiloartrită axială cu vârsta între 0 şi mai puţin de 18 ani nu au fost încă
stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 5 Mai 2021 pe site-ul instituției.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Rinvoq (DCI Upadacitinibum) este **scăzut** în tratamentul pacienților adulți cu spondilita anchilozantă activă.

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

Tratamentul spondilitei anchilozante active la pacienţi adulţi care au răspuns inadecvat la terapia convenţională – Beneficiu clinic

Avand in vedere:

- gravitatea spondilitei anchilozante și impactul său asupra capacităților funcționale ale pacienților, în special la pacienții cu eșec la AINS,

- răspândirea acesteia,

- nevoia medicala parțial acoperita de anti-TNF și anti-IL 17 (secukinumab și ixekizumab).

- răspunsul parțial la nevoia medicala identificata, pe baza demonstrării superiorității upadacitinib față de placebo în termeni de rată de respondenți ASAS 40 (criteriu de evaluare principal considerat relevant) și în ceea ce privește activitatea bolii, reducerea inflamației la nivelul coloanei vertebrale, obținerea remisiunii parțiale și a capacitatii funcționale rahidiene (criterii secundare ierarhizate) într-un studiu de faza II-III, controlat, randomizat, dublu-orb, realizat pe 187 pacienți adulți afectați de spondilită anchilozantă activă care nu au primit tratament biologic și au răspuns inadecvat la AINS.

- absența impactului suplimentar demonstrat pe parcursul îngrijirii și/sau vieții, în lipsa unor date comparative față de anti-TNF și de date cu privire la pacienții care nu au răspuns la tratamentele biologice.

- absența impactului demonstrat asupra organizării îngrijirilor (spitalizare, etc.)

RINVOQ (upadacitinib) nu este susceptibil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Pe baza tuturor elementelor de mai sus, **Comisia consideră că beneficiul terapeutic al RINVOQ (upadacitinib) este slab în noua indicație din APP.**

Comisia subliniază că RINVOQ (upadacitinib), primul anti-JAK și primul tratament pe cale orală disponibil în această indicație, este o nouă opțiune terapeutică în tratarea spondilitei anchilozante la pacienții cu răspuns inadecvat la un tratament convențional, deși locul său este greu de stabilit față de alternativele disponibile (anti-TNF și anti-IL17).

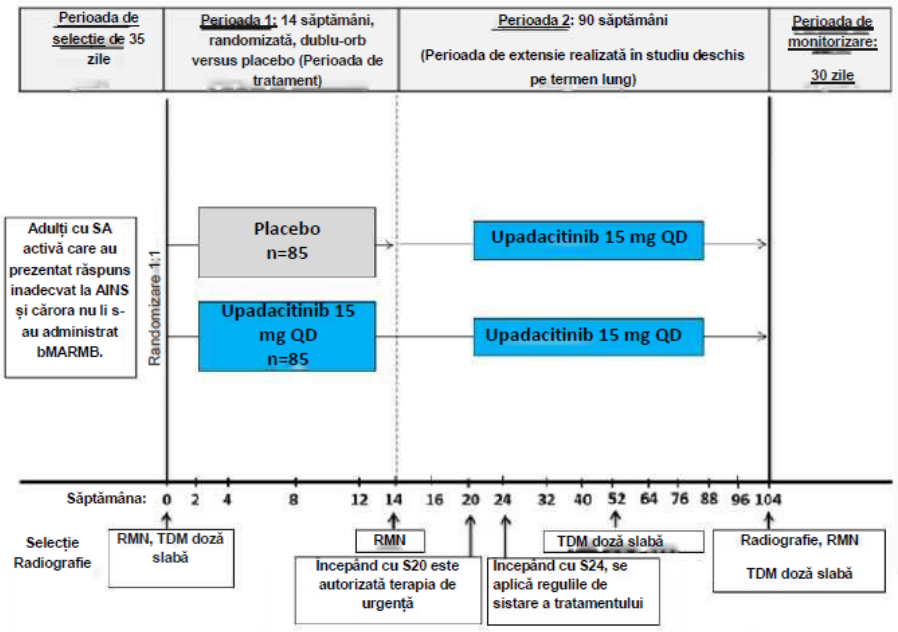
Comisia a emis aviz favorabil pentru rambursarea tratamentului pentru spondilita anchilozanta activă la pacienţi adulţi care au răspuns inadecvat la terapia convenţională.

În raportul comisiei se menționează că Upadacitinib nu aduce un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V).

Eficacitatea şi siguranţa clinică

Referințe	Studiul SELECT-AXIS 1 (M16-098)8
Clinicaltrials.gov	NCT03178487
Obiectivul principal al studiului	Evaluarea eficacității și toleranței după 14 săptămâni a unui tratament cu upadacitinib 15 mg față de placebo, în ceea ce privește reducerea simptomelor măsurate de populația de răspuns la scorul ASAS 40 la pacienții afectați de SA active care au prezentat contraindicație sau intoleranță la AINS sau eșec la cel puțin două tratamente cu AINS și care nu au primit bMARMB
Tip de studiu	Studiu de faza II/ III de superioritate, multicentric, randomizat, controlat versus placebo, realizat în dublu orb și în grupuri paralele.
Data și durata studiului	Datele recrutării (primul pacient inclus): 24.10.2017 Data extragerii datelor pentru analiza principală (perioada 1): 21.01.2019 Data extragerii datelor pentru analiza pe termen lung (perioada 2): 31.01.2020 Studiu realizat în 62 centre din 20 țări (dintre care 3 centre în Franța care au inclus 10 pacienți)
Principalele criterii de includere	- Adulți (≥ 18 ani). - Diagnostic clinic de SA (criterii New York modificate). - Afecțiune activă la includere, definită prin: - BASDAI ≥ 4 - și durere rahidiană ≥ 4 [evaluarea pacientului pe o scară vizuală numerică (EN) (0 la 10)]. - **Răspuns inadecvat la cel puțin două AINS** pe o perioadă de 4 săptămâni în doze maxime recomandate sau tolerate **sau intoleranță sau contraindicație la AINS.** - Tratamente de fond concomitente autorizate în doză stabilă (≥ 4 săptămâni): o MTX (≤ 25 mg/săptămână), sulfasalazină (SSZ) (≤ 3 g/zi), hidroxiclorochină (HCQ) (≤ 400 mg/zi) sau leflunomidă (LEF) (≤ 20 mg/zi).

	- asocierea a 2 tratamente de fond convenționale a fost permisă, cu excepția asocierii MTX + leflunomidă. - Tratament autorizat cu corticosteroizi orali sau inhalați într-o doză stabilă (≤10 mg/zi) timp de cel puțin 14 săptămâni înainte de includere. - Tratament autorizat cu AINS, tramadol, analgezice non opioide și asociere paracetamol și codeină sau paracetamol și hidrocodonă, în doză stabilă (≤10 mg/zi) timp de cel puțin 14 săptămâni înainte de includere și/sau analgezice non opioide.
Principalele criterii de excludere	- Tratament anterior cu un inhibitor JAK. - **Tratament anterior cu bMARMB.** - Tratament cu analgezice opioide. - Manifestări extra-articulare (de tip psoriazis, uveite sau afecțiuni inflamatorii cronice ale intestinului) clinic instabile timp de cel puțin 30 zile înainte de includere. - Antecedente de artrită inflamatorie cu etiologie diferită de SA (inclusiv, dar fără a se limita la acestea, poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, conectivită mixtă, lupus eritematos generalizat, artrită reacțională, sclerodermie, polimiozită, dermatomiozită, fibromialgie) sau orice altă artrită care a apărut înaintea vârstei de 17 ani. - Antecedente de anchiloză totală a coloanei vertebrale. - Antecedente de infecție virală activă, cronică sau recurentă, inclusiv virusul hepatitei B (VHB) sau hepatitei C (VHC), zona zoster (herpes zoster) recurent sau generalizat (chiar și un singur episod), herpes simplex generalizat (chiar și un singur episod), sau VIH, tuberculoză. - Anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT), hematologice (neutropenii, limfopenii) sau renală (filtrare glomerulară). - Antecedente de perforație gastro-intestinală.
Schema studiului	• **Perioada 1 (Săptămâna S0 până la S14):** Perioadă dublu-orb, controlată *vs.* placebo. Consultații la S0, S2, S4, S8, S12 și S14. • **Perioada 2 (S14 până la S104):** perioada deschisă de extensie pe termen lung, până la 2 ani. Pacienții din grupul upadacitinib, în timpul perioadei 1, au continuat să primească upadacitinib, în timp ce pacienții randomizați în grupul placebo au primit upadacitinib.

	Începând cu săptămâna 16, pacienții Non respondenți ASAS20[9] la cel puțin două consultații consecutive au fost autorizați să primească un tratament de urgență începând cu săptămâna 20. Începând cu săptămâna 24, pentru pacienții non respondenți ASAS20 la cel puțin două consultații consecutive, s-a întrerupt tratamentul studiului.  Abrevieri: SA = Spondilită anchilozantă; AINS = antiinflamatoare nesteroidiene bMARMB = biomedicament sau tratament de fond biologic (Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) ; TDM = tomodensitometrie; RMN = Imagistică prin rezonanță magnetică.
Randomizare	Pacienții au fost randomizați (raport 1 1:1) pentru a primi upadacitinib sau placebo. Randomizarea a fost centralizată și stratificată pe: - valoarea Proteinei C-reactive ultrasensibile (hsCRP) la includere (≤ Limita superioară față de valoarea normală (LSN) *versus* > LSN) - regiunea geografică (Statele Unite ale Americii/Canada, Japonia, restul lumii)
Tratamente studiate	<u>Grupul upadacitinib:</u> Upadacitinib 15 mg o dată pe zi, pe cale orală (N= 94) <u>Grupul placebo:</u> placebo timp de 14 săptămâni apoi upadacitinib 15 mg o dată pe zi, pe cale orală (N= 93) * De observat că protocolul prevedea inițial un grup suplimentar care să evalueze doza zilnică de upadacitinib de 30 mg. S-a renunțat la această doză în cursul studiului

	(amendamentul 1), ca urmare a analizei răspunsului în funcție de expunerea în cele 4 studii de faza III la pacienții cu poliartrită reumatoidă și două studii de faza II. Beneficiile clinice nu au fost mai importante cu o doză mai mare de 15 mg, însă exista riscul unei scăderi a concentrației hemoglobinei ≥ 1 g/dL în cazul dozelor mai ridicate.
Tratamente simultane	- Continuarea tratamentelor simultane autorizate la includere (MTX, SSZ, HCQ, LEF în doză stabilă) - Continuarea tratamentelor în doză stabilă cu AINS, tramadol, asociere paracetamol și codeină sau asociere paracetamol și hidrocodonă și/sau analgezice non opioide, corticosteroizi orali sau inhalați. Începând cu S16, pacienții nerespondenți ASAS 20 în cadrul a două consultații consecutive au avut posibilitatea de a adăuga sau modifica dozele de AINS, acetaminofen/paracetamol, opioide slabe (tramadol sau o combinație de acetaminofen și codeină sau hidrocodonă) și/sau de a modifica doza de MTX sau SSZ în S20 sau mai târziu.

Răspunsul pacientului la fiecare întrebare pleacă de la 0 (fără nicio dificultate) la 10 (imposibil). Scorul total este reprezentat de media răspunsurilor la întrebări. BASFI variază de la 0 la 100. Variația minimă clinic pertinentă este de 1 unitate. *(Calin et al. 1994).*

[19] **Remisia parțială ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society) :** definită printr-o valoare ≤ 2 pentru fiecare dintre cele 4 domenii de criterii principale ASAS.

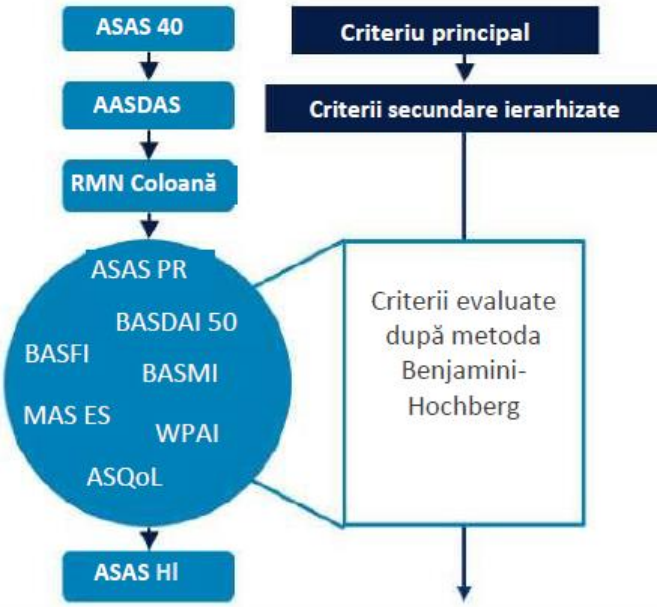
[20] **ASAS-HI (Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index)** : chestionar de auto-evaluare a sănătății, funcționării, handicapului pacienților afectați de SA prin 17 întrebări cu răspuns binar (1 = sunt de acord, 0 = nu sunt de acord). Scorul ASAS-HI reprezintă adunarea fiecărei întrebări cu 0 = cea mai bună stare globală și 17 = cea mai proastă stare de sănătate. Praguri clinic pertinente ale stării de sănătate: bun ≤ 5 < moderat < 12 ≤ mediocru. *(Kiltz et al. 2018).*

[21] **Răspuns ASAS5/6 (Assessment in Spondyloarthritis International Society) :** Ameliorare cu 20% în 5 din cele 6 domenii următoare: cele patru domenii ale criteriului ASAS (evaluarea globală a pacientului, durere de coloană vertebrală, funcționalitate, inflamație), plus mobilitate (evaluată prin BASMI) și inflamație (evaluată prin măsurarea ratei de CRP). Spre deosebite de scorurile ASAS20, 50 sau 70, bazate exclusiv pe experiența pacientului, și deci strict subiective, scorul ASAS5/6 presupune două criterii obiective (BASMI și CRP).

Gestiunea multiplicității

Analiza principală a criteriului de evaluare principal a fost realizată cu un risc alpha de 0,05. A fost realizată o analiză secvențială ierarhică în ceea ce privește criteriul de evaluare principal și criteriile de evaluare secundare ierarhizate, în scopul controlării riscului alpha cauzat de multitudinea de analize. Fiecare criteriu a putut fi așadar testat la un risc de 0,05, în cazul în care criteriul anterior ar fi atins gradul de semnificație statistică. În cazul non semnificației statistice pe un criteriu de evaluare, secvența ierarhică ar fi fost oprită, iar criteriile de evaluare următoare ar fi fost considerate experimentale.

Secvența ierarhică prestabilită în protocol a fost descrisă în figura de mai jos.



După testarea semnificației criteriilor ASAS 40, ASDAS și SPARCC la RMN, cele 7 criterii secundare următoare (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS remisie parțială) au fost testate simultan, ajustând riscul alpha pe baza metodei Benjamini-Hochberg**.** Această metodă constă în calcularea valorii p pe baza testului statistic prestabilit (p nominal), apoi ordonarea criteriilor în funcție de valoarea descrescătoare a lui p. Pentru fiecare criteriu, se poate calcula ulterior o valoare a riscului alpha ajustată (α'), ținând cont de riscul alpha inițial, de numărul de criterii și de rangul criteriului considerat, pe baza formulei stabilite de Benjamini-Hochberg. Ipotezele nule sunt astfel testate ulterior la pragul α' corespunzător care a fost calculat, plecând de la ipoteza nulă care a avut cea mai ridicată valoare p. Riscul alpha atribuit primei ipoteze este aici de 0,05. În cazul în

care ipoteza nulă nu este respinsă (criteriu nesemnificativ; p>α'), următoarea ipoteză nulă poate fi testată în funcție de riscul alpha ajustat α' alocat. Ipotezele nule sunt astfel testate ulterior. Procedura se oprește atunci când o ipoteză nulă

este respinsă (Criteriu semnificativ; p<α'), toate ipotezele nule ulterioare fiind astfel respinse. Ultimul criteriu ASAS-HI a fost testat în secvența ierarhică, neputând fi evaluat decât dacă totalitatea criteriilor anterioare (inclusiv cele evaluate prin metoda Benjamini-Hochberg) erau semnificative.

De observat că nu a fost aplicat niciun control al riscului alpha cauzat de multitudinea de teste pentru analizele în sub-grupe și nici pentru celelalte criterii de evaluare secundare.

Principalele amendamente aduse protocolului

- Amendamentul 1 (12 septembrie 2017, 187 pacienți): eliminarea dozei de 30 mg de upadacitinib, administrată o dată pe zi. Modificarea descrierii unui răspuns inadecvat la AINS necesară pentru participarea la studii. Actualizarea numărului aproximativ de locuri de la 120 la 107 de pe lista evenimentelor adverse de interes și evaluarea severității evenimentelor adverse.
- Amendamentul 2 (20 decembrie 2019, fără alți pacienți incluși): Adăugarea evenimentelor de tromboză venoasă profundă și embolism pulmonar la lista evenimentelor adverse raportate la pacienții care primesc inhibitori de JAK, printre care upadacitinib. Adăugarea
  tratamentului trombozelor și zonei zoster.

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

- **Criteriu de evaluare principal: procentul de pacienți respondenți ASAS40 în săptămâna 14 în cadrul populației mITT**

În săptămâna 14, procentul de pacienți respondenți ASAS40 prin metoda de alocare a non respondenților (NRI) a fost mai mare în grupul upadacitinib 15 mg (48/93 ; 51,6 % ; IC95% : [41,5 ; 61,8]) față de grupul placebo (24/94 ; 25,5 % ; IC95% : [16,7 ; 34,3]). Diferența de 26,1 % (IC95% [12,6 ; 39,5] ; p < 0,001) a fost statistic semnificativă la un prag alpha de 5 % .

Tabelul 1: Criteriu de evaluare principal - studiul SELECT-AXIS 1 (populația mITT)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Număr de pacienți pentru analiză (%)	94 (100)	93 (100)
Procent de respondenți; % [IC95 %]	25,5 [16,7 ; 34,3]	51,6 [41,5 ; 61,8]
Diferența față de placebo[IC95%]	26,1 (12,6; 39,5)	
p	< 0,001	
Prag alpha	0,05	

Analiză prin alocarea non respondenților
Abrevieri: IC = interval de încredere; NRI: *non-responders imputation* ; ASAS: *Assessment of SpondyloArthritis international Society ;* p : grad de semnificație

- **Criterii de evaluare secundare ierarhizate**

Vă reamintim că a fost realizată o analiză secvențială ierarhică în ceea ce privește criteriul de evaluare principal și criteriile de evaluare secundare ierarhizate, în scopul controlării riscului alpha cauzat de multitudinea de analize.

După testarea semnificației criteriilor ASAS 40, ASDAS și SPARCC la RMN, grupul următoarelor 7 criterii secundare (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS remisie parțială) a fost testat prin controlarea riscului alpha pe baza metodei Benjamini- Hochberg. În cazul semnificației celor 7 criterii, ultimul criteriu care putea fi testat în secvența ierarhică (în afara metodei Benjamini- Hochberg) era criteriul ASAS-HI.

Fiecare criteriu a putut fi așadar testat la un risc de 0,05, în cazul în care criteriul anterior ar fi atins gradul de semnificație statistică.

În cazul non semnificației statistice pe un criteriu de evaluare, secvența ierarhică ar fi fost oprită, iar criteriile de evaluare următoare ar fi fost considerate experimentale.

1. <u>Variația scorului ASDAS în S14</u>

În săptămâna 14, variația scorului ASDAS (CRP) a fost statistic diferită între grupul placebo (-0,54 ; IC95 % [-0,71 ; -0,37]) și grupul upadacitinib 15 mg (-1,45 ; IC95 % [-1,62 ; -1,28]) cu o diferență între grupuri statistic semnificativă de -0,91 (IC95 % [-1,14 ; -0,68], p-value < 0,001).

Tabelul 2: Variația scorului ASDAS în S14 - (studiul SELECT-AXIS 1; populația mITT ; analiza din 21 ianuarie 2019)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Număr de pacienți pentru analiză (%)	84 (89,4)	84 (90,3)
Variație în S14 [IC95 %]	-0,54 [-0,71 ; -0,37]	-1,45 [-1,62 ; -1,28]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-0,91 [-1,14 ; -0,68]**	
p	**< 0,001**	
Prag alpha	0,05	

Analiză în NRI
Abrevieri: IC = interval de încredere; ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

Variația scorului SPARCC la RMN pentru coloană în S14

În săptămâna 14, variația scorului SPARCC la RMN pentru coloană a fost statistic diferită între grupul placebo (- 0,22 ; IC95 % [-2,01 ; 1,57]) și grupul upadacitinib 15 mg (- 6,93 ; IC95 % [-8,58 ; -5,28]) cu o diferență între grupuri statistic semnificativă de - 6,71 (IC95% [-9,01 ; -4,41], p < 0,001).

Tabelul 3: Variația scorului SPARCC la RMN pentru coloană în S14 - (studiul SELECT-AXIS 1; populația mITT ; analiza din 21 ianuarie 2019)

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Număr de pacienți pentru analiză (%)	60 (63,83)	68 (73,12)
Variație în S14 [IC95 %]	-0,22 [-2,01 ; 1,57]	-6,93 [-8,58 ; -5,28]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-6,71 [-9,01 ; -4,41]**	
p	**< 0,001**	
Prag alpha	0,05	

Valoarea la includere conține datele RMN cu până la 3 zile după prima doză de tratament și cea din săptămâna 14 conține datele RMN până la prima doză de tratament din perioada 2.
Abrevieri: IC = interval de încredere; SPARCC = *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

Criterii secundare ierarhizate testate simultan pe baza metodei Benjamini- Hochberg (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS remisie parțială)

În săptămâna 14, grupul upadacitinib 15 mg a arătat o diferență statistic semnificativă față de grupul placebo pe trei din cele șapte criterii secundare testate, respectiv:

- Procentul de respondenți la scorul BASDAI 50 cu o diferență de 21,8 % (IC95 % [8,5 ; 35,0], p = 0,002).
- Variația scorului BASFI cu o diferență de -1,00 (IC95 % [(-1,60 ; -0,39], p = 0,001).
- Procentul de pacienți care au obținut o remisie parțială ASAS cu o diferență de 18,3 % (IC95 % [10,0 ; 26,6], p < 0,001) (Tabelul 4)

Tabelul 4: Variația criteriilor secundare ierarhizate evaluate simultan prin metoda Benjamini-Hochberg (studiul SELECT-AXIS 1; populația mITT; analiza din 21 ianuarie 2019)

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

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Variația scorului WPAI în S14		
Număr de pacienți (%)	53 (56,38)	55 (59,14)
Variație în S14 [IC95 %]	-12,60 [-19,04 ; -6,15]	-18,11 [-24,73 ; -11,50]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-5,52 [-13,82 ; 2,78]**	
p	**0,190**, NS**	
Prag alpha atribuit	0,05	
Variația scorului MASES în S14		
Număr de pacienți (%)	51 (54,25)	50 (53,76)
Variație în S14 [IC95 %]	-1,41 [-2,02 ; -0,80]	-2,25 [-2,86 ; -1,64]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-0,84 [-1,68 ; -0,00]**	
p	**0,049**, NS**	
Prag alpha atribuit	0,025	
Variația scorului BASMIlin à S14		
Număr de pacienți (%)	89 (94,68)	89 (95,70)
Variație în S14 [IC95 %]	-0,14 [-0,29 ; 0,01]	-0,37 [-0,52 ; -0,21]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-0,22 [-0,43 ; -0,02]**	
p	**0,030**, NS**	
Prag alpha atribuit	0,017	
Variația scorului ASQoL în S14		
Număr de pacienți (%)	88 (93,62)	88 (94,62)
Variație în S14 [IC95 %]	-2,67 [-3,58 ; -1,75]	-4,20 [-5,12 ; -3,29]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-1,54 [-2,78 ; -0,30]**	
p	**0,016**, NS**	
Prag alpha atribuit	0,013	
Procent de respondenți BASDAI 50 în S14		
Număr de pacienți (%)	94 (100)	93 (100)
Procent de respondenți; SELECT-AXIS 1 (population mITT)	23,4 [14,8 ; 32,0]	45,2 [35,0 ; 55,3]
Diferența față de placebo[IC95%]	**21,8 [8,5 ; 35,0]**	

p	**0,002***	
Prag alpha atribuit	0,010	
Variația scorului BASFI în S14		
Număr de pacienți (%)	86 (91,49)	86 (92,47)
Variație în S14 [IC95 %]	-1,30 [-1,74 ; -0,86]	-2,29 [-2,73 ; -1,85]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-1,00 [-1,60 ; -0,39]**	
p	**0,001***	
Prag alpha atribuit	0,008	
ASAS, remisie parțială în S14		
Număr de pacienți (%)	94 (100)	93 (100)
Procent de respondenți; SELECT-AXIS 1 (population mITT)	1,1 [0,0 ; 3,1]	19,4 [11,3 ; 27,4]
Diferența față de placebo[IC95%]	**18,3 [10,0 ; 26,6]**	
p	**<0,001***	
Prag alpha atribuit	0,007	

Abrevieri: IC = interval de încredere; S = săptămână; ASAS HI = *ASAS Health Index*; ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index score*; BASFI = *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMIlin = *Linear Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; RMN = Rezonanță magnetică; MASES = *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*; WPAI = *Work Productivity and Activity Impairment*

***Statistic semnificativ în analiza ajustată pentru multitudinea de teste (Hochberg)**

****Statistic nesemnificativ în analiza ajustată pentru multitudinea de teste (Hochberg)**

1. Variația scorului ASA-HI în S14

Din cauza întreruperii secvenței ierarhice în cadrul analizei simultane a celor 7 criterii anterioare, nu a putut fi extrasă nicio concluzie cu privire la rezultatele variației ASAS-HI în săptămâna 14, considerată a fi experimentală.

	Placebo (n=94)	Upadacitinib 15 mg (n=93)
Număr de pacienți (%)	88 (93,62)	88 (94,62)
Variație în S14 [IC95 %]	-1,38 [-2,11 ; -0,65]	-2,75 [-3,48 ; -2,02]
Diferența față de placebo[IC95%]	**-1,37 [-2,37 ; -0,37]**	

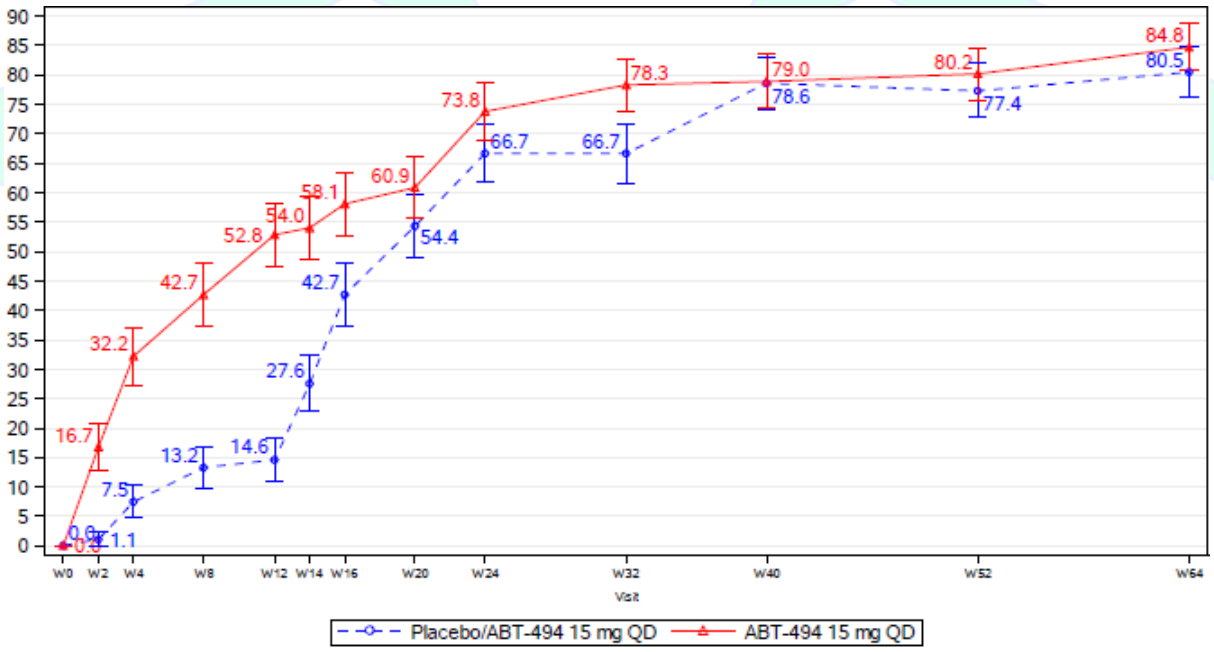
➢ **Criterii de evaluare secundare experimentale:**

În studiul SELECT-AXIS-1 au fost testate multe alte criterii de evaluare secundare. În lipsa unei metode cu

scop de controlare a inflației riscului alpha asociat multitudinii de teste, rezultatele pe aceste criterii sunt experimentale.

Cu titlu informativ, proporția de pacienți respondenți ASA40 în săptămâna 64 a fost de 80,5 % în grupul de pacienți tratați prin secvența placebo-upadacitinib și de 84,8 % în grupul upadacitinib.
Evoluția procentului de pacienți respondenți ASAS40 între includere și săptămâna 64 este ilustrată cu titlu indicativ în 1.

Figura 1: Evoluția procentului de pacienți respondenți între includere și săptămâna 64 (studiul SELECT-AXIS1: analiza din 31 ianuarie 2021)



A fost realizată o analiză ierarhică în ceea ce privește criteriul de evaluare principal și criteriile de evaluare secundare ierarhizate, în scopul controlării riscului alpha cauzat de multitudinea de analize. După testarea semnificației criteriilor ASAS 40, ASDAS și SPARCC la RMN, Grupul celor 7 criterii secundare următoare (WPAI, MASES, BASMI, ASQoL, BASDAI50, BASFI, ASAS remisie parțială) a fost testat simultan, ajustând riscul alpha pe baza metodei Benjamini-Hochberg. Analiza ultimului criteriu, ASAS-HI, prevăzut în secvența ierarhică a fost realizată în cazul unor rezultate semnificative ale criteriilor anterioare.

Analiza criteriului de evaluare principal (procentul de pacienți care au prezentat un răspuns ASAS 40 în săptămâna 14) a arătat o diferență statistic semnificativă de 26,1% (51,6 % vs 25,5 % ; IC95% : [12,6 ; 39,5] ; p<0,001) în favoarea grupului upadacitinib.

Analiza criteriilor secundare ierarhizate în săptămâna 14 a arătat o diferență statistic semnificativă în favoarea grupului upadacitinib față de grupul placebo, cu privire la:

- activitatea afecțiunii măsurată prin variația scorului ASDAS (CRP) cu o diferență de -0,91 (IC95% : [-1,14 ; -0,68] ; p<0,001),
- reducerea inflamației la nivelul coloanei cerebrale, evaluată prin scorul SPARCC la RMN pentru coloana vertebrală cu o diferență de -6,71 (IC95% : [-9,01 ; -4,41] ; p<0,001),
- procentul de pacienți care au obținut o remisie parțială ASAS cu o diferență de 18,3 % (IC95 %: [10,0 ; 26,6] ; p<0,001),
- rata de respondenți BASDAI 50 cu o diferență de 21,8% (IC95% : [8,5 ; 35,0] ; p=0,002)
- capacitatea funcțională rahidiană determinată prin scorul BASFI cu o diferență de - 1,00 (IC95% : [-1,60 ; -0,39] ; p=0,001).

Nu a fost observată nicio diferență statistic semnificativă în ceea ce privește criteriile secundare ierarhizate de calitate a vieții (WPAI și ASQoL), și nici criteriul de entezite MASES și de mobilitate rahidiană BASMI.

Rezultatele eficacității la 1 an sunt experimentale (analize descriptive, extensie realizată deschis, fără comparație).

În total, având în vedere:

- demonstrarea superiorității RINVOQ (upadacitinib) 15 mg versus placebo într-un studiu randomizat, dublu-orb (SELECT-AXIS 1) realizat pe 187 pacienți afectați de SA activă cu răspuns inadecvat la AINS, pe un criteriu de evaluare principal pertinent (procentul de pacienți respondenți ASAS 40 după 14 săptămâni) și pe mai multe criterii de evaluare secundare ierarhizate de interes (rata de respondenți BASDAI 50, variația scorului BASFI, rata de respondenți în remisie parțială ASAS).

- însă ținând cont de:
- demonstrarea absenței superiorității upadacitinib față de placebo pe anumite criterii de evaluare secundare ierarhizate, în special în termeni de calitate a vieții (rezultate nesemnificative),
- limitele inerente studiului:
- Absența unui motiv științific în ceea ce privește alegerea dozei de 15 mg,
- Efectiv slab în raport cu incidența patologiei, care limitează posibilitatea de transpunere a rezultatelor,
- Caracterul experimental al rezultatelor de eficacitate după 64 săptămâni (studiu deschis, fără comparație, statistici descriptive) și deci incertitudinea în ceea ce privește păstrarea efectului tratamentului după 14 săptămâni,
- dezechilibrul între grupuri în termeni de tratament simultan primit,
- Absența unor date comparative solide față de comparatori clinic pertinenți (anti-TNF sau inhibitori de interleukină 17 A), în condițiile în care comparația directă putea fi realizată,

- Absența unor date cu privire la eficacitatea și toleranța upadacitinib la pacienții adulți afectați de SA activă care nu au răspuns la cel puțin un tratament biologic sau specific sintetic (respectiv în a treia linie și peste).
- Profilul de toleranță marcat în principal de o creștere a CPK, diaree, rinofaringită și cefalee.
- Absența datelor cu privire la eficacitatea și toleranța pe termen lung, comparativ cu bioterapiile disponibile, în special în ceea ce privește riscul infecțios și riscurile potențiale cardiovasculare, tromboembolice și apariția de tumori maligne secundare, neidentificabile în studiul SELECT-AXIS1.

Impactul suplimentar al RINVOQ (upadacitinib) asupra morbidității sau calității vieții pacienților afectați de spondilită anchilozantă cu răspuns inadecvat la AINS nu este demonstrat în prezent din cauza absenței unui studiu comparabil față de alternativele disponibile (anti-TNF și anti-IL 17). Cu toate acestea, Comisia consideră că RINVOQ (upadacitinib) este susceptibil de a aduce un răspuns parțial la necesarul medical, ținând cont de fenomenul de eșec, răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță față de anti-TNF.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

National Institute for Health and Care Excellence nu a finalizat până la această dată raportul de evaluare pentru Upadacitinib in indicația spondilita anchilozanta activă.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate-SMC

Scottish Medicines Consortium nu a finalizat până la această dată raportul de evaluare pentru Upadacitinib in indicația spondilita anchilozanta activa.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG/G-BA

Upadacitinib a fost evaluat de către Institutul pentru calitate şi eficienţă în sistemul medical (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), iar decizia G-BA a fost publicată în data de data de 15 iulie 2021.

Concluziile raportului de evaluare al Rinvoq (DCI Upadacitinib) in indicatia mentionata sunt urmatoarele:

Beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu tratamentul comparator corespunzător:

a1) Adulţi cu spondilartrită axială activă conform dovezilor radiologice, care au avut răspuns inadecvat la terapia convenţională

Tratamentul comparator corespunzător: un inhibitor TNF-α (etanercept sau adalimumab sau infliximab sau golimumab sau certolizumab pegol) sau un inhibitor IL17 (secukinumab)

Amploarea şi probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinib în comparaţie cu tratamentul comparator corespunzător:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar

a2) Adulţi cu spondilartrită axială activă conform dovezilor radiologice, care au avut răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranţă la terapia anterioară cu medicament antireumatic biologic (bMARMB).

Tratamentul comparator corespunzător: la un alt tip de medicament biologic antireumatic ce modifică evoluţia bolii: inhibitor TNF-α (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab) sau inhibitor IL17 (secukinumab)

Amploarea şi probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinib în comparaţie cu tratamentul comparator corespunzător:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar

3. GENERALITĂŢI PRIVIND SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală musculo-scheletală cronică, progresivă, inflamatoare, multidimensională care implică în primul rând scheletul axial. Se caracterizează prin simptome debilitante ale durerii inflamatorii cronice de spate, mobilitate limitată, leziuni structurale și fracturi vertebrale, precum și manifestări extraarticulare (EAM) și comorbidități.

Spondilita anchilozantă (SA) reprezintă cel mai frecvent și sever subtip de spondiloartite (SpA) , determinat de inflamația care duce la fuziunea osoasă de la nivelul coloanei vertebrale și a articulațiilor sacroiliace determinând leziuni structurale, vizibile radiologic.

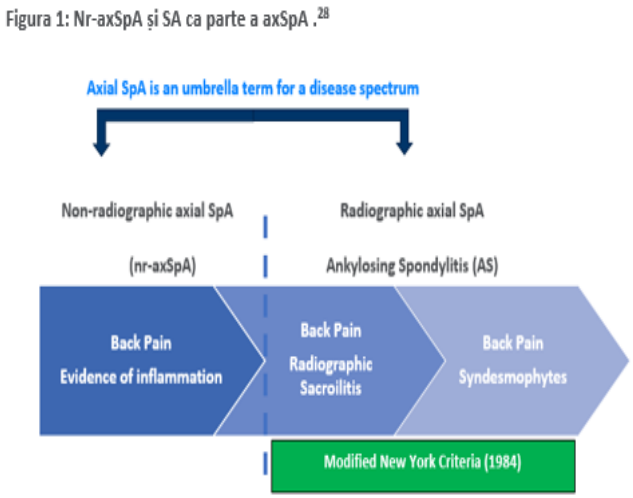
Diagnosticarea întârziată poate duce la daune structurale ireversibile și la tulburări funcționale, precum și la creșterea probabilității de EAM și la un risc crescut de mortalitate.

Calitatea vieții (QoL) pentru pacienții cu SA este sever impactată de boală, povara durerii provocând insomnii, depresie, afectarea activităților zilnice și pierderea productivității în muncă, precum și un impact asupra vieții generale de zi cu zi și a relațiilor.

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afecteaza scheletul axial (articulațiile sacro-iliace si coloana vertebrala), uneori si articulațiile periferice (oligoartrita asimetrica interesand predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestari extraarticulare (uveita acuta anterioara, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum si un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27. Clasificarea actuală a SpA in forma axiala (AxSpA)) si forma periferica (SpAp) se bazeaza pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice.

AxSpA este o boală inflamatorie cronică care afectează în predominant scheletul axial, inclusiv nr-axSpA ca formă timpurie, cu SA ca formă ulterioară și comună (Figura 1). Pacienții cu SA au leziuni structurale la nivelul coloanei vertebrale sau articulațiilor sacroiliace, care sunt vizibile radiologic (altfel cunoscută sub numele de vizibil radiologic), în timp ce pacienții cu nr-axSpA nu au încă leziuni structurale vizibile radiologic (nr-axSpA).

Figura 1: Nr-axSpA și SA ca parte a axSpA .



Sursă: Modified from Rudwaleit et al 2005; *Modified New York Criteria: cel mai utilizat instrument pentru clasificarea și diagnosticarea SA. Pentru a diagnostica un pacient cu SA, trebuie îndeplinite cel puțin un criteriu clinic (dureri inflamatorii de spate, mobilitate limitată a coloanei vertebrale și expansiune toracică restricționată) și criteriile radiologice (sacroileită de gradul 2 bilateral sau sacroileită de gradul 3 unilateral).*

Pacienții cu nr-axSpA pot avea o stare stabilă sau de remisiune, dar adesea modificările structurale ale scheletului axial progresează și devin vizibile radiologic, acest aspect fiind o progresie a bolii către SA. Proporția pacienților care ajung în acest stadiu al bolii și durata progresiei pot varia foarte mult, însă, în medie, 12% dintre pacienții cu nr-axSpA progresează la SA pe o perioadă de 2 ani. Diagnosticarea precoce și simptomatologia de scurtă durată sunt factori care influențează prevenirea progresiei SA.

SA este asociată cu formarea de os nou (osteoproliferare) care rezultă în urma fuzionării osoase și sclerozei articulațiilor sacroiliace, a coloanei vertebrale lombare și mai târziu a coloanei vertebrale toracice și cervicale.Radiologic, aceste modificări structurale apar ca erodări ale corpurilor vertebrale în stadiile incipiente ale bolii și ca pinteni osoși în creștere, cunoscuți sub numele de sindesmofite, în etapele ulterioare (Figura 1). Când sindesmofitele și corpurile vertebrale adiacente fuzionează , coloana vertebrală apare ca o singură bucată.Aceste modificări structurale duc la inflamația articulațiilor sacroiliace, provocând dureri de spate cronice, severe, cele mai

severe simptome ale axSpA și rigiditate dimineața, care de obicei durează câteva ore în funcție de activitatea bolii (Figura 1). În plus, fuziunea osoasă duce la modificări scheletice / posturale care duc la disfuncționalitate fizică și imobilitate. Tulburările fizice afectează capacitatea pacienților de a desfășura activități zilnice, cum ar fi mersul pe jos și munca, cu un efect direct asupra declinului social, psihologic și al calității vieții (QoL). Vârsta fragedă de debut, care este de obicei în jurul vârstei de treizeci de ani , este un factor critic care afectează QoL, deoarece SA se manifestă la o vârstă crucială de dezvoltare educațională, profesională și socială. SA are un impact semnificativ asupra capacității de muncă: 15% dintre pacienți își reduc sau își schimbă locul de muncă din cauza SA, în timp ce 50% dintre pacienții cu SA raportează că capacitatea lor funcțională este inadecvată pentru a-și îndeplini cerințele profesionale . Povara psihologică este mare în SA, riscul de depresie diagnosticată fiind mai mare cu 80% la femei și 50% la bărbați comparativ cu populația generală.

Frecvent, pacienții prezintă un interval lung între primul simptom al SA și diagnosticul corect al bolii. Vizibilitatea radiologica târzie a leziunilor structurale axiale, situație în care boala este deja avansată si lipsa unor criterii de diagnostic definite, determină o durată lungă a simptomelor înainte de diagnostic. Dintre toate bolile reumatice, SA are cel mai lung interval de la debutul simptomelor până la diagnostic, variind de la cinci la zece ani. Durata mai scurtă a bolii până la diagnosticarea în SA este asociată cu prognostic mai bun și răspuns la tratament în comparație cu pacienții cu durată mai lungă a bolii înainte de diagnostic, indicând importanța diagnosticului în timp util. Durata lungă a bolii poate determina pacienții să rateze șansa unui tratament adecvat și, prin urmare, să aibă un prognostic mai slab cu handicap, limitarea mișcărilor coloanei vertebrale și șoldului, QoL și starea funcțională slabă. Un studiu transversal recent (n = 163) care vizează evaluarea intervalului dintre primul simptom și diagnostic la pacienții cu SA, a raportat că intervalul mediu a fost de 7,88 (SD 7,177) ani, arătând întârzierea mare în atingerea unei ferestre terapeutice care va permite un tratament de succes. Cel mai lung interval a fost asociat cu un pacient care a fost negativ pentru HLA-B27, pacienți cu entezită mai severă și un nivel scăzut de educație.

Următoarele secțiuni includ examinările fizice și imagistice care permit evaluarea caracteristicilor clinice ale SA, conform recomandărilor ghidului ASAS pentru evaluarea SA, ca parte a spectrului bolii axSpA.

Strategii terapeutice actuale în SA

Opțiunile terapeutice actuale pentru tratamentul AS includ AINS ca terapia de primă linie pentru ameliorarea simptomelor. Dacă răspunsul este inadecvat, trebuie inițiat tratamentul cu bDMARD, inclusiv TNFi și inhibitori ai IL.

Gestionarea pacienților cu SA include o asociere de abordări farmacologice și non-farmacologice. Abordarea non-farmacologică include educația pacientului, alegerea stilului de viață și terapia fizică. Educația pacienților ar trebui să fie personalizată și disponibilă pe tot parcursul gestionării bolii, pentru a-i ajuta să înțeleagă starea lor și să rămână implicați în gestionarea bolii. În plus, ar trebui încurajat contactul pacienților cu grupurile de sprijin pentru

pacienți, deoarece acest lucru are potențialul de a spori motivația și aderența la tratament într-o afecțiune cronică, cum ar fi SA.

Intervenția farmacologică pentru SA este descrisă în secțiunile de mai jos.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS rămân tratamentul de primă linie pentru SA. AINS sunt eficiente în controlul durerii și rigidității, precum și în menținerea mobilității. Tratamentul continuu cu AINS este recomandat în SA simptomatic la o doză terapeutică adecvată. Exemple de AINS frecvent utilizate în SA: naproxen, diclofenac și nabumetone, precum și inhibitori de COX-2 celecoxib și refecoxib.

O analiză care cuprinde 39 de studii (35 RCTs, două cvasi-RCT și două studii de cohortă), a raportat date cu privire la efectul AINS asupra axSpA, inclusiv nr-axSpA și SA. Analiza a raportat că tratamentul cu AINS a dus la ameliorarea durerii, îmbunătățirea activității bolii indicată prin scoruri BASDAI mai mici și un status funcțional îmbunătățit indicat prin scoruri BASFI mai mici.

În ciuda utilizării lor pe scară largă și a eficacității lor ca tratament de primă linie, tratamentul continuu cu AINS poate fi asociat cu hipertensiune arterială, dureri abdominale și efecte secundare cardiovasculare și renale. În plus, simptome gastro-intestinale, inclusiv greață, dispepsie și diaree au apărut la 10% și 60% dintre pacienții care urmează tratament cu AINS. Datorită acestui profil, AINS sunt recomandate numai la cerere și pentru perioade scurte de timp.

Mai multe studii din practica clinică au arătat că aproape jumătate dintre pacienții cu SA activă care sunt tratați cu AINS, în cele din urmă nu obțin răspunsul așteptat și au nevoie de tratament complementar. De exemplu, un studiu observațional prospectiv al pacienților cu SA sau nr-axSpA (n = 100), a constatat că doar 40% dintre pacienții cu SA tratați cu AINS au obținut răspunsuri ASAS40 în săptămâna 4 și 42% au avut un BASDAI≥4 în săptămâna 4 devenind astfel eligibili pentru tratamentul de linia a doua.

Glucocorticoizii

Corticosteroizii sunt adesea folosiți în multe tulburări reumatice inflamatorii datorită efectelor lor antiinflamatorii și imunosupresoare puternice, însă acestea sunt utilizate doar ocazional în SA și numai pe termen scurt. Glucocorticoizii sunt administrați ocazional sub forma de injecții intra-articulare (ex: articulația sacroiliacă, genunchi) pentru a reduce local inflamația. De asemenea, corticoizii injectați local pot fi de ajutor și în cazul entezitelor. Glucocorticoizii topici și orali sunt adesea folosiți pentru manifestări extra-articulare.

Medicamente remisive sintetice DMARDs

Nu există dovezi care să sugereze că csDMARD-urile, cum ar fi metotrexatul și sulfasalazina, sunt eficiente în tratarea bolilor axiale, deci ar trebui utilizate numai pentru tratarea manifestărilor de la nivelul articulațiilor periferice. Această recomandare a fost adăugată la actualizarea ghidurilor ASAS/EULAR 2016: "Pacienții cu boală pur axială nu trebuie tratați cu csDMARD, sulfasalazina poate fi luată în considerare la pacienții cu artrită periferică".

Opioidele

Analgezicele opioide pot fi prescrise pacienților cu SA care prezintă dureri lombare din cauza inflamației, dar sunt intoleranți sau nu răspund la tratamentul AINS și DMARD. Factorii asociați consumului de opiacee în SA au fost evaluați într-un studiu prospectiv din 2018 (n=706), care a raportat că durata mai lungă a bolii, fumatul, lipsa exercițiilor fizice, activitatea mai mare a bolii (BASDAI), insuficiența funcțională mai mare (BASFI), depresia, severitatea radiologică și bolile cardiovasculare au fost asociate cu consumul de opiacee, în special consumul cronic.

Medicamentele remisive biologice bDMARD

Inhibitorii TNF

Conform recomandările ASAS/EULAR, bDMARD-urile trebuie luate în considerare la pacienții care au o activitate persistent ridicată a bolii (scor BASDAI ≥4 sau ASDAS ≥2.1). Practica curentă este de a utiliza inhibitori ai TNF (TNFi) ca prima terapie bDMARD, în urma unui răspuns inadecvat sau intoleranță la AINS.

Tratamentul cu inhibitori TNF poate fi eficient în SA activă, și aproximativ 60% dintre pacienți răspund la tratament.[92] Într-o revizuire retrospectivă a diagramei din 2015 (n = 129) care evaluează efectul tratamentului cu TNFi asupra durerii, oboselii și QoL, după cel puțin 10 săptămâni de tratament cu TNFi, 60% dintre pacienți au avut îmbunătățiri semnificative clinic (>30%) în ceea ce privește factorii de durere și QoL. Cu toate acestea, doar 22% dintre acești pacienți au obținut o ameliorare semnificativă a durerii și a oboselii. Chiar dacă ameliorarea durerii este o îmbunătățire importantă, senzația constantă de oboseală contribuie substanțial la reducerea calității vieții pacienților. Prin urmare, tratamentul cu TNFi poate îmbunătății simptomele pacienților, dar nu îmbunătățesc substanțial calitatea vieții pacientului, nereușind să reducă semnificativ povara bolii SA.

Cu toate acestea, în timp ce TNFis au demonstrat capacitatea de a inhiba progresia radiologică în mai multe studii, poate dura doi sau mai mulți ani pentru ca efectul să devină evident. De exemplu, într-un studiu prospectiv care evaluează efectul TNFi asupra leziunilor progresive ale coloanei vertebrale la pacienții cu SA care au întrunit mNYc (n = 334), tratamentul TNFi a fost asociat cu o scădere cu 50% a probabilității progresiei coloanei vertebrale după cel puțin 2 ani de tratament. Studiul a raportat că pacienții cu o întârziere de 10 ani în inițierea tratamentului cu TNFi au fost mai predispuși să experimenteze progresia coloanei vertebrale comparativ cu cei care au început tratamentul mai devreme.

Inhibitorii IL

Interleukinele il-17A, IL-17F, IL-6,IL-22 IL-23 sunt printre citokinele implicate în procesul de inflamație din SA și, prin urmare, sunt o țintă rațională pentru tratamentul SA. Cu toate acestea, studiile clinice care evaluează eficacitatea inhibitorilor IL-12/23, IL-23 și IL-6 nu au reușit să atingă mai multe obiective clinice și nu au arătat nicio dovadă de îmbunătățire semnificativă clinic la pacienții cu SA activă.

Singurii inhibitori de IL aprobați în prezent pentru tratamentul SA sunt inhibitorii IL-17A, secukinumab și ixekizumab. Secukinumab și ixekizumab sunt indicate pentru pacienții care au răspuns inadecvat la AINS și TNFi.

Inhibitorii JAK

Axa de semnalizare JAK / STAT este cunoscută pentru rolul critic în răspunsul inflamator din SA.

Tofacitinib este un inhibitor JAK 1/3 care a fost deja aprobat pentru tratament în RA și PsA. Eficacitatea tofacitinib în SA a fost raportată în urma datelor dintr-un studiu clinic multi-centric de fază II.

În plus, actualizarea din 2019 a ghidurilor ACR/SAA/SPARTAN pentru axSpA a recomandat utilizarea condiționată a tofacitinib la pacienții adulți cu SA. Cu toate acestea, recomandarea a fost făcută doar pe baza eficacității preliminare dintr-un studiu de fază 2 și înainte de orice date din studii de fază 3, subliniind în continuare nevoia neacoperită și lipsa opțiunilor alternative de tratament în SA.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Upadacitinibum este compensat în **17** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Croația, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Suedia, Ungaria și Marea Britanie.

6. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Unul dintre comparatorii propuși de către solicitant, este medicamnetul cu DCI Certolizumab Pegol (DC Cimzia).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 5 în programul G31d: **Spondiloartrita axială**, care aparține Secţiunii C1 ,, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă*,, parte a Sublistei C *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*. Medicamentul este adnotat cu ,, **[1],, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectueazăpe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și in regim de spitalizare de zi.

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: *,,un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz.*

În conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, Anexa 2, Tabel 1- Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei, NOTĂ: *„1.* ***Costul terapiei*** *- preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu*

amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat, … ***Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici****"*

Calculul costului terapiei cu DCI Upadacitinibum (DC Rinvoq)

Rinvoq 15 mg este conditionat sub forma de cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE /Al x 28 comprimate cu eliberare prelungit având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3.119,58 lei, cu un cost de 111,41 lei/UT.

Conform RCP, pentru spondiloartrită axială doza recomandată pentru Rinvoq (DCI Upadacitinib) este de 15 mg o dată pe zi.

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Rinvoq 15mg (DCI Upadacitinib) este de **121.993,95** RON (111.41 RON/cpr x365 zile x 3), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Calculul costului terapiei cu DCI Certolizumab Pegol (Cimzia)

Cimzia 200 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este condiționat sub formă de cutie x 2 seringi preumplute din sticlă cu piston a 1 ml + 2 tampoane cu alcool având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3.212,54 lei, cu un cost de 1.606,27 lei/UT.

Conform RCP Certolizumab Pegol, dozele recomandate sunt :

Doza de încărcare

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienţii adulţi este de 400 mg (administrat ca 2 injecţii subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 şi 4.

Doza de întreținere

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu spondilartrită axială este de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni.

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Cimzia 200mg (DCI Certolizumab Pegol) este de **131.714,14** RON (6 doze de 200 mg de încărcare x 1606,27 RON + 76 doze de 200 mg întreținere x 1606,27 RON), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Comparând costul terapiei cu Rinvoq versus costul terapiei cu Cimzia pe o perioada de 3 ani , reiese că generează **economii mai mult de 5%** (respectiv -7,37 % pentru Rinvoq 15 mg).

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

7.PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic slab	***7***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –nu au rapoarte de evaluare	***0***
2.2. IQWIG/G-BA -Fără beneficiu terapeutic adițional față de comparator	***0***
3. Statutul de compensare a DCI Upadacitinibum în statele membre ale UE și Marea Britanie	
Numărul statelor membre UE alături de Marea Britanie, care rambursează medicamentul cu DCI Upadacitinibum - 17 (cu Marea Britanie)	***25***
4.Costurile terapiei	
Economii mai mari de 5% față de terapia cu Cimzia	***30***
TOTAL PUNCTAJ -	***62 de puncte***

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Upadacitinibum** întrunește punctajul de **admitere condiţionată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinibum indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilartrită axială activă , incluzând:

1.adulți cu spondilartrită axială activă fără dovadă radiografică de SA, dar cu semne obiective de inflamație, evidențiate prin valori crescute ale proteinei C reactive (PCR) și/sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), care au răspuns inadecvat la medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

2. adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă care au răspuns inadecvat la terapia convenţională.

Raport finalizat in data de: 10.10.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu