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: ***tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică***

Data depunerii dosarului	**18.03.2022**
Numărul dosarului:	**4002**

Includere condiţionată

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

Rinvoq 30 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 și 30 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, cu ultima completare din data de 26.07.2022:

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 15 mg	3.119,58 lei
Preţul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 30 mg	5.557,62 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 15 mg	111,41 lei
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 30 mg	198,49 lei

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

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RINVOQ este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.	Adulţi Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, în funcţie de prezentarea fiecărui pacient. • O doză de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienţii cu activitate crescută a bolii. • Doza de 30 mg o dată pe zi poate fi adecvată pentru pacienţii cu răspuns inadecvat la doza de 15 mg o dată pe zi. • Pentru menținere, trebuie luată în considerare cea mai redusă doză eficientă. Pentru pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, se recomandă doza de 15 mg o dată pe zi. Adolescenţi (de la 12 la 17 ani). Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o	Tratament cronic

	dată pe zi pentru adolescenţii cu greutate de cel puţin 30 kg.	

Alte informații din RCP Rinvoq:
Grupe speciale de pacienți
Vârstnici
Pentru dermatita atopică, nu sunt recomandate doze mai mari de 15 mg o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.
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 copiii cu dermatită atopică şi vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu există date privind expunerea clinică la adolescenţii cu greutate< 40 kg.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

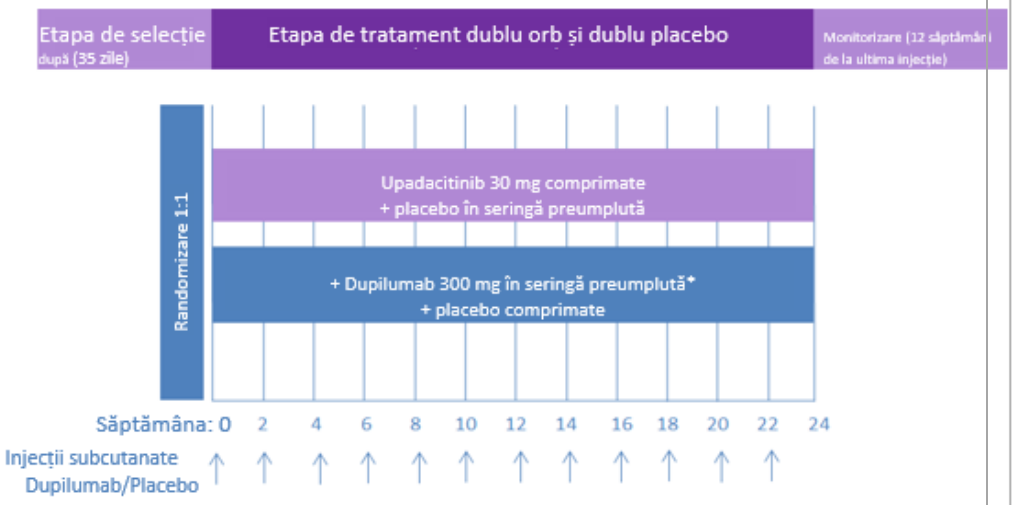
2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Rinvoq pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 15 decembrie 2021 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat** (SMR) prezentat de medicamentul Rinvoq a fost considerat **important** în tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la **adulți** care sunt candidați pentru terapie sistemică, în caz de eșec, intoleranță sau contraindicație față de ciclosporină și în tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la **adolescenți** cu vârsta de 12 ani și peste care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Eficacitatea şi siguranţa clinică
Studiul HEADS-Up, sub formă de monoterapie, față de dupilumab, la adulți

Referință	Studiul HEADS-Up În monoterapie, față de dupilumab, la adulți
Clinicaltrials.gov	Număr de înregistrare: NCT03738397
Obiectivele principale ale studiului	**Demonstrarea superiorității upadacitinib față de dupilumab pentru tratarea adulților afectați de DA moderată până la severă, eligibili pentru tratamentul sistemic.**
Tip de studiu	Studiu de faza IIIb, de superioritate, față de comparatorul activ, randomizat, dublu orb și dublu placebo, multicentric, în grupuri paralele. Randomizarea (1 :1) a fost stratificată în funcție de severitatea afecțiunii la includere (moderată [IGA-AD = 3] față de severă [IGA-AD = 4]) și de vârsta

	pacienților (< 40 ani față de 40-64 ani față de ≥ 65 ani).
Data și durata studiului	Date de recrutare (Prima consultație a Primului pacient inclus): 21 februarie 2019 Data de extragere a datelor de încheiere a studiului (ultima consultație a ultimului pacient inclus): 9 decembrie 2020 La data extragerii, toți pacienții finalizaseră studiul sau întrerupseseră prematur studiul. Studiul a fost realizat în 129 centre din 22 țări. În total, 21 pacienți francezi din 6 centre au fost recrutați în acest studiu.
Principalele criterii de includere	- Vârsta ≥ 18 ani și ≤ 75 ani; - DA cronică cu un debut al simptomatologiei cu cel puțin 3 ani înainte de includere și care răspunde criteriilor Hanifin și Rajka în timpul selecției și consultației de includere; - Răspuns față de toate criteriile următoare de activitate a bolii: o Scor EASI ≥ 16 în momentul selectării și consultației de includere; o Scor IGA-AD[14] ≥ 3 în momentul selectării și consultației de includere; o ≥ 10 % din suprafața corporală afectată de dermatita atopică în momentul selectării și consultației de includere;
	o Scor săptămânal mediu ≥ 4 pe scala numerică de evaluare a pruritului (WP-NRS15) la consultația de includere; - Pacienții care au utilizat emoliente topice de 2 ori pe zi timp de cel puțin 7 zile înainte de includere; - Antecedent documentat de răspuns inadecvat la un DC sau la un inhibitor de calcineurină topic (TCI) în cursul ultimelor 6 luni înainte de includere sau utilizarea unui tratament sistemic pentru dermatită atopică în cursul ultimelor 6 luni înainte de includere sau pacienți pentru care utilizarea unui tratament topic este nerecomandată din punct de vedere medical (din cauza unor efecte adverse semnificative sau alte probleme de toleranță).
Principalele criterii de excludere	- Antecedent de expunere la un tratament inhibitor de JAK sau la dupilumab; - Utilizarea următoarelor tratamente împotriva DA: o Tratamente sistemice împotriva DA care includ (fără a se limita) corticoizi, metotrexat, ciclosporină, azatioprină, inhibitori de fosfodiesterază de tip 4 (iPDE4), interferon-γ și micofenolat de mofetil, administrate în ultimele 4 săptămâni înainte de includere; o Tratamente biologice specifice, administrate la mai puțin de 5 înjumătățiri plasmatice sau 12 săptămâni (în funcție de durata mai lungă) înainte de includere; o Tratament prin fototerapie sau laser, cabină UV sau expunere prelungită la soare care ar putea afecta gravitatea afecțiunii sau care ar putea interfera cu evaluarea, utilizate în ultimele 4 săptămâni înainte

	de includere; ○ Terapii topice (cu excepția emolientelor), administrate în ultimele 7 zile înainte de includere.
Schema studiului	Studiul HEADS-Up a fost alcătuit din: - o etapă de selecție de 35 zile; - o etapă de tratament dublu orb și dublu placebo de 24 săptămâni, în timpul cărora s-a comparat upadacitinib 30 mg cu dupilumab 300 mg; - o perioadă de monitorizare de 12 săptămâni la finalul studiului. Ulterior, pacienții care au finalizat studiul HEADS-Up au putut fi incluși într-un studiu de extensie (M19-850) deschis în timpul căruia li s-a administrat upadacitinib în doza de 30 mg o dată pe zi timp de 52 săptămâni suplimentare.  * Dupilumab 300 mg a fost administrat subcutanat o dată la două săptămâni începând cu săptămâna 2, până în săptămâna 22, după o doză inițială de 600 mg la includere.
Tratamente studiate	- Grupul upadacitinib: upadacitinib 30 mg, administrat pe cale orală sub formă de comprimate, o dată pe zi, între includere și săptămâna 24 + placebo sub formă de injecție subcutanată administrat în 2 injecții la includere, apoi 1 injecție o dată la două săptămâni, până în săptămâna 22. -- Grupul dupilumab: dupilumab 600 mg (2 injecții de 300 mg), administrat sub formă de injecție subcutanată la includere, apoi 1 injecție de 300 mg o dată la două săptămâni, până în săptămâna 22 + placebo administrat pe cale orală sub formă de comprimate, o dată pe zi, între includere și săptămâna 24. Tratamentul cu upadacitinib + placebo sau dupilumab + placebo a fost continuat

	până în săptămâna 24. Nu a fost posibilă nicio ajustare a dozei; în schimb, tratamentul putea fi întrerupt temporar în cazul necesității unei intervenții chirurgicale de urgență Motivele întreruperii tratamentului În cadrul studiului, se impunea oprirea imediată a tratamentului în următoarele cazuri: - Tratament de urgență administrat în afara regulilor definite mai sus; - Orice tratament de urgență sistemic instaurat pentru DA; - Degradarea scorului EASI de ≥ 25 % față de momentul includerii, în cele 2 consultații consecutive după săptămâna 4; - Reacție anafilactică sau altă reacție severă la injectarea produsului studiat (sistemică sau locală); - Parametri biologici anormali sau efecte adverse clinic pertinente care, conform medicului investigator, făceau imposibilă continuarea tratamentului; - Decizia medicului investigator sau pacientului; - Deviere față de criteriile de eligibilitate, raportată după instaurarea tratamentului; - Administrarea unui medicament sau a unei doze interzise conform protocolului de studiu; - Nerespectarea de către pacient a regulilor de profilaxie tuberculoasă sau dezvoltarea unei infecții active cauzate de tuberculoză în timpul studiului; - Sarcină sau planificarea unei sarcini în timpul tratamentului; - Dezvoltarea unei tumori, cu excepția cancerelor cutanate (cu excepția melanomului) și carcinoamelor de col uterin existente; - Perforație gastro-intestinală; - Nerespectarea de către pacient a procedurilor studiului; - Modificarea clinic pertinentă a electrocardiogramei care ar putea fi asociată cu medicamentul care face obiectul studiului sau o valoare absolută a formulei de corecție Fridericia (QTcF) > 500 ms la adulți, sau modificarea intervalului QTc >60 ms față de momentul includerii; - Diagnostic confirmat de tromboză venoasă profundă, de embolism pulmonar sau de tromboză arterială non-cardiacă și non-neurologică.
Tratamente concomitente	Tratamente de urgență: Se poate instaura un tratament de urgență împotriva DA, în cazul în care este considerat necesar din punct de vedere medical de către medicul investigator. În acest caz, într-o primă etapă, se va recurge prioritar la terapiile topice, putându-se continua administrarea medicamentului din studiu. Tratamentul de urgență sistemic se va instaura numai în caz de răspuns inadecvat după 7 zile de terapie topică de urgență. În cazul în care se impune un tratament de urgență printr-un agent sistemic care să includă (însă fără a se limita)

	ciclosporină, metotrexat, micofenolat de mofetil și azatioprină sau prin fototerapie, medicamentul din studiu va fi oprit definitiv înainte de instaurarea tratamentului de urgență. Alte tratamente concomitente: Au fost permise tratamentele utilizate pentru tratarea afecțiunilor cronice sau acute, cu excepția următoarelor medicamente: inhibitori de JAK, medicamente biologice specifice, alte tratamente sistemice non-biologice (metotrexat, ciclosporină, azatioprină, iPDE-4, micofenolat de mofetil), corticoizi, tratamente experimentale, fototerapie, terapii topice altele decât cele utilizate pentru tratarea de urgență descrisă mai sus și tratamente emoliente (criteriu de eligibilitate), vaccinuri vii, canabis, medicină tradițională chineză și inhibitori sau inductori puternici de CYP3A. Procedurile chirurgicale elective au fost interzise în timpul studiului. Dacă se impunea o intervenție chirurgicală de urgență, medicamentul din studiu era întrerupt temporar. Corticoizii inhalatori, oftalmici și nazali au fost permiși.
Criteriu de evaluare principal	Procentaj de respondenți EASI-75 în săptămâna 16.
Criterii de evaluare secundare	Criterii de evaluare secundare ierarhizate: 1. Modificarea scorului WP-NRS între includere și S16; 2. Procent de respondenți EASI-100 (ameliorarea EASI cu 100 % față de includere) în S16; 3. Procent de respondenți EASI-90 (ameliorarea EASI ≥ 90 % față de includere) în S16; 4. Modificarea scorului WP-NRS între includere și S4; 5. Procentaj de respondenți EASI-75 în S2; 6. Modificarea scorului WP-NRS între includere și S1; 7. Procentaj de pacienți care au obținut o reducere cu ≥ 4 din scorul WP- NRS în S16 față de includere. Criterii de evaluare secundare ierarhizate, exploratorii: - Procentaj de respondenți EASI-75 în zona cap și gât, în cursul studiului; - Procentaj de respondenți EASI-75 în zona corpului (altele decât zona capului și gâtului), în cursul studiului. Observație: În lipsa gestiunii inflației riscului alpha asociat multitudinii de teste, rezultatele cu privire la aceste criterii nu vor fi prezentate.

Mărimea eșantionului	Plecând de la ipoteza că, în grupul dupilumab, 50% dintre pacienți ar răspunde la criteriul principal de evaluare (răspuns EASI-75), numărul pacienților prevăzut ar permite conferirea unei puteri de 80% în favoarea studiului pentru observarea unei diferențe de cel puțin 12% pe acest criteriu în favoarea grupului upadacitinib în săptămâna 16 cu un nivel de semnificație bilateral de 0,05, bazat pe un test Cochran-Mantel-Haenszel. Ipotezele de eficacitate pentru grupul dupilumab se bazează pe rezultatele a două studii de fază III pe dupilumab în monoterapie (SOLO 1 și SOLO 2). Rata de răspuns estimată pentru upadacitinib 30 mg se bazează pe studiul fazei IIb care evaluează upadacitinib în monoterapie. S-a estimat astfel că un efectiv de 650 pacienți ar trebui randomizat.
Metoda de analiză a rezultatelor	Populații de analiză: - Populația cu intenție de tratare (ITT): toți pacienții randomizați. Această populație a fost utilizată pentru toate analizele principale ale criteriilor de eficacitate. - Populație pe protocol (PP): toți pacienții populației ITT care nu au prezentat nicio anomalie majoră față de protocol au fost utilizați pentru analizele de sensibilitate a criteriilor de evaluare a eficacității. - Populația de toleranță: totalitatea pacienților cărora li s-a administrat cel puțin o doză de tratament (inclusiv tratamente placebo). Analiza criteriilor de evaluare a eficacității: Criteriile de evaluare principale și secundare ierarhizate au făcut obiectul unei analize ierarhizate pentru păstrarea riscului α pentru totalitatea testelor. Ordinea ierarhizată a testelor este aceea prezentată în instrucțiunile „Criteriu de evaluare principal” și „Criterii de evaluare secundare” din prezentul tabel metodologic. Astfel, testele statistice formale au continuat atât timp cât să se demonstreze superioritatea față de dupilumab după criteriile de evaluare în ordinea prestabilită. Riscul α (0,05) a fost transmis integral de la un criteriu la următorul până la finalul analizei ierarhizate. Criteriu de evaluare principal Comparația dintre grupurile upadacitinib și dupilumab în ceea ce privește criteriul de evaluare principal a fost realizată cu ajutorul unui test Cochran Mantel Haenszel ajustat în funcție de categoriile scorului IGA-AD. Această analiză a fost efectuată pe populația ITT și în funcție de o atribuire non-respondent (NRI; respectiv în cazul unor date lipsă pentru un pacient, acesta era păstrat ca non-respondent pe criteriul evaluat, cu excepția cazului în care: pacientul a fost respondent înainte și după consultația de evaluare sau în cazul în care datele lipsă erau cauzate de COVID-19[16]). Au fost prevăzute mai multe analize de sensibilitate, utilizând în special alte

	metode de atribuire a datelor lipsă (atribuire multiplă) sau utilizând populația *per protocol.* *Criterii de evaluare secundare ierarhizate* Comparațiile dintre grupurile upadacitinib și dupilumab în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare au fost realizate astfel: - Pentru variabilele fiecărei categorii, cu ajutorul unui test Cochran Mantel Haenszel ajustat în funcție de categoriile scorului IGA-AD. Datele lipsă au fost gestionate printr-o abordare de atribuire ca non respondent (NRI); - Pentru variabilele continue, cu ajutorul unui model cu efect mixt în măsuri repetate (MMRM). *Criterii de evaluare experimentale* Criteriile de evaluare experimentale au fost analizate prin aceleași metode precum criteriile-cheie de evaluare secundare. *Analize în sub-grupe* Au fost prevăzute în protocol anumite analize în sub-grupe în funcție de vârsta pacienților, sex, indice de masă corporală (IMC), etnie, greutate, regiune geografică, valori la includere ale scorurilor IGA-AD și EASI, rată de hsCRP și antecedente de tratamente sistemice.

Rezultate:

Efective de pacienți

În total, 692 pacienți au fost incluși în studiu, dintre care:

- 348 pacienți în grupul upadacitinib 30 mg
- 344 pacienți în grupul dupilumab 300 mg.

La finalul celor 16 săptămâni de tratament, 45 pacienți au sistat tratamentul, 22 din grupul upadacitinib (6,3 %) și 23 din grupul dupilumab (6,7 %). Motivele principale ale sistării tratamentului înainte de săptămâna 16 au fost aceleași în ambele grupuri de tratament: apariția unor efecte nedorite la 2,0 % și 1,2 % dintre pacienții din grupul upadacitinib și respectiv dupilumab, retragerea consimțământului (1,7% din fiecare grup), pierderea vederii pacienților (0,6 % și 1,2 %) și eficacitatea insuficientă (0,9 % în fiecare grup).

De altfel, procentul de pacienți care au necesitat tratament de urgență în cursul primelor 16 săptămâni a fost de 17,5 % în grupul upadacitinib 30 mg și de 20,3 % în grupul dupilumab 300 mg.

Caracteristicile principale ale pacienților la includere

Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 36,75 ani și au fost majoritar de sex masculin (54 %). Caracteristicile principale ale afecțiunii erau, în medie, următoarele:

- afectare cutanată reprezentând 46,3 % din suprafața corporală
- afecțiune moderată (IGA < 4) în 50% din cazuri și severă (IGA = 4) în 50% din cazuri
- scor mediu EASI (scară de la 0 la 72) de 29,8
- scor de prurit maxim mediu NRS săptămânal de 7,47

Toți pacienții incluși în studiu au primit tratamente împotriva DA înainte de includere, cu excepția unui pacient din grupul dupilumab 300 mg. A fost vorba, în principal, de dermatocorticoizi (92 %), de corticoizi sistemici (61,6 %), de inhibitori topici de calcineurină (35,3 %), fototerapie (16,9 %), ciclosporină (15,6 %), metotrexat (10,4 %).

Criteriu de evaluare principal: Răspuns EASI-75 în săptămâna 16 (Populația ITT)

După 16 săptămâni de tratament, procentul de respondenți EASI-75 a fost mai semnificativ în grupul upadacitinib 30 mg decât în grupul dupilumab: **71 % versus 61,1 %, respectiv o diferență de 10 % (IÎ95= [2,9 ; 17,0] ; p = 0,006).**

Criterii de evaluare secundare ierarhizate (populația ITT)

Upadacitinib 30 mg a fost superior față de dupilumab 300 mg la nivelul tuturor criteriilor de evaluare secundare ierarhizate (a se consulta Tabelul 1).

Tabelul 1: Rezultatele pe criterii de evaluare secundare ierarhizate - studiul HEADS-Up (ITT)

Criterii de evaluare	Upadacitinib 30 mg N = 348	Dupilumab 300 mg N = 344
Variația scorului WP-NRS între includere și Săptămâna 16		
Media celor mai mici pătrate, % [IÎ95]	-66,88 [-70,59 ; -63,17]	-49,04 [-52,87 ; -45,22]
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95]	-17,84 [-23,17 ; -12,50]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Procent de respondenți EASI-100 în săptămâna 16		
n (%)	97 (27,9)	26 (7,6)
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95]	20,3 [14,9 ; 25,8]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Procent de respondenți EASI-90 în săptămâna 16		
n (%)	211 (60,6)	133 (38,8)
Diferența față de	21,8 [14,5 ; 29,1]	-

dupilumab, % [IÎ95%]		
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Variația scorului WP-NRS între includere și Săptămâna 4		
Media celor mai mici pătrate, % [IÎ95%]	-59,49 [-63,76 ; -55,21]	-31,73 [-36,11 ; -27,34]
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95%]	-27,76 [-33,88 ; -21,64]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Procent de respondenți EASI-75 în săptămâna 2		
n (%)	152 (43,6)	60 (17,5)
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95%]	26,0 [19,5 ; 32,6]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Variația scorului WP-NRS între includere și Săptămâna 1		
Media celor mai mici pătrate, % [IÎ95]	-31,44 [-34,86 ; -28,02]	-8,76 [-12,26 ; -5,27]
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95%]	-22,68 [-27,56 ; -17,79]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-
Procentul de pacienți care au obținut o reducere cu ≥ 4 din scorul WP- NRS în Săptămâna 16 față de includere		
n (%)	188 (55,2)	120 (35,9)
Diferența față de dupilumab, % [IÎ95%]	19,3 [11,9 ; 26,7]	-
p *versus* dupilumab	**< 0,001**	-

Analize în sub-grupa pacienților cu antecedente de tratament sistemic (rezultate experimentale)

Randomizarea pacienților nu a inclus stratificarea în funcție de un antecedent sau altul de tratament sistemic, însă această analiză în sub-grupă a fost prevăzută în protocol. Cu toate acestea, în lipsa unor măsuri de gestiune a inflației riscului alpha asociată multitudinii de teste, rezultatele cu privire la sub-grupa pacienților cu antecedente de tratament sistemic vor fi considerate experimentale.

Aceste rezultate au părut a fi coerente cu cele ale populației totale din studiu în ceea ce privește răspunsul EASI- 75 în săptămâna 16 evaluată la nivelul populației totale a studiului (a se consulta Tabelul 2).

Tabelul 2: Rezultate în termeni de răspunsuri EASI-75 și IGA 0 sau 1 la pacienții din sub-grupa cu antecedente de tratament sistemic - studiul HEADS-Up

	Pacienții cu antecedente de tratament sistemic	
Criterii de evaluare	**Upadacitinib 30 mg** **N = 178**	**Dupilumab 300 mg** **N = 175**
Procent de respondenți EASI-75 în săptămâna 16		
n (%)	127 (71,2)	107 (61,2)

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE/SMC

Raportul de evaluare a medicamentului upadacitinibum cu indicația menționată la punctul 1.9 nu au fost publicate pe site-ul NICE .

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Rinvoq a fost evaluată de către The Scottish Medicines Consortium (SMC),iar raportul SMC 2417 a fost publicat în data de 11 aprilie 2022.

Medicamentul cu DCI Upadacitinibum este acceptat pentru utilizarea restricționată față de RCP.

Restiția SMC : pacienți care au avut un răspuns inadecvat la cel puțin un imunosupresor sistemic conventional, cum ar fi ciclosporina, sau la care un astfel de medicament este considerat nepotrivit.

La pacienții cu deramtită atopică moderată până la severă eligibili pentru terapia sistemică, upadacitinib a fost asociat cu îmbunătățiri semnificativ mai mari ale semnelor și simptomelor dermatiteiatopice la pacienții adulți și adolescenți în trei studii de fază III controlate cu placebo și la pacienții adulți într-un studio comparativ de fază III, studio cu un anticorp monoclonal.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG

Medicamentul Upadacitinibum a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWIG, la solicitarea, Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică. Raportul de evaluare A 21-116 a fost publicat în data de 1 decembrie 2021.

Scopul acestui raport este evaluarea beneficiului suplimentar al upadacitinib în comparație cu terapia comparativă adecvată cu dupilumab pentru tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Din stabilirea terapiei comparative adecvate a G-BA rezultă chestiunea prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3: Chestiune cu privire la evaluarea beneficiilor substanței upadacitinib

Indicație	**Terapie comparativă adecvată[a]**

Dermatită atopică moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică[b]	**Dupilumab (eventual în asociere cu TCS și/sau TCI)**
a. **Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA.** b. **Conform aprobării, în domeniul de utilizare sunt cuprinși acei pacienți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Pentru stabilirea terapiei comparative adecvate sunt luați în considerare adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică permanentă/continuă, deoarece substanța activă upadacitinib se utilizează ca terapie continuă și, prin urmare, este eligibilă numai la pacienții pentru care este indicată o terapie sistemică permanentă/continuă.**	
G-BA: Comitetul federal mixt; TCI: inhibitori topici ai calcineurinei; TCS: glucocorticoizi topici	

Compania farmaceutică respectă orientările stabilite de G-BA și numește dupilumab ca terapie comparativă adecvată.

Evaluarea se efectuează cu ajutorul criteriilor de evaluare relevante pentru pacienți în baza datelor din dosarul companiei farmaceutice. Pentru determinarea beneficiului suplimentar au fost realizate studii randomizate controlate (RCT) cu o durată minimă de 24 de săptămâni.

Tabelul 4 prezintă rezultatul evaluării beneficiului.

Tabelul 4: Upadacitinib – probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Indicație	Terapie comparativă adecvată[a]	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
Dermatită atopică moderată până la severă la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidați pentru terapie sistemică[b]	Dupilumab (eventual în asociere cu TCS și/sau TCI)	Adulți, pentru care doza de 30 de mg este doza adecvată ▪ Femei: Indiciu de beneficiu suplimentar substanțial ▪ Bărbați: Indiciu de beneficiu suplimentar considerabil
		Adulți, pentru care doza de 15 de mg este doza adecvată: Nu este dovedit un beneficiu suplimentar
		Adolescenți (12- 17 ani)[c]: Nu este dovedit un beneficiu suplimentar
a. Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. b. Conform aprobării, în domeniul de utilizare sunt cuprinși acei pacienți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Pentru stabilirea terapiei comparative adecvate sunt luați în considerare adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu dermatită atopică moderată până la severă, care sunt candidați pentru terapie sistemică permanentă/continuă, deoarece substanța activă upadacitinib se utilizează ca terapie continuă și, prin urmare, este eligibilă numai la pacienții pentru care este indicată o terapie sistemică permanentă/continuă. c. Pentru adolescenți (12-17 ani) este aprobată doar o dozare de 15 mg de upadacitinib. G-BA: Comitetul federal mixt; TCI: inhibitori topici ai calcineurinei; TCS: glucocorticoizi topici		

Rezumând, la pacienții adulți cu dermatită atopică moderată până la severă s-a dovedit existența unui **beneficiu suplimentar considerabil** și **substanțial pentru doza de 30 mg în comparație cu Dupilumab.**

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

3. GENERALITĂŢI PRIVIND DERMATITA ATOPICĂ

Dermatita atopică este o boală inflamatorie cutanată cronică, imunologică, recidivantă, intens pruriginoasă, cu o evoluție în puseuri, deseori dificil de tratat, având un impact major asupra calităţii vieţii pacienţilor şi a familiei acestora și asociată cu un risc crescut de dezvoltare a altor boli (de exemplu rinoconjunctivită alergică, astm și alergie alimentară). Ca urmare a evoluţiei cronice, strategiile necesită o abordare pe termen lung.

În prezent, 14-24% din populaţie este afectată de dermatită atopică, fiind mai frecvent întâlnită la copii (0,3-20,5%) decât la adulţi (2-10%). În jur de 50% dintre cazuri sunt diagnosticate sub vârsta de 1 an. Statistic, aproximativ 70% dintre copiii cu dermatită atopică se pot vindeca; restul vor dezvolta recurenţe de-a lungul vieţii. Prognosticul cel mai bun aparţine formelor clinice cu debut în primul an de viaţă. Majoritatea celor afectaţi sunt cunoscuţi cu un istoric familial de atopie.

În general, simptomele alergice se dezvoltă în timp, în raport cu vârsta, iar cel mai frecvent sunt asociate cu creşterea anticorpilor de tip IgE la alergenii din mediu şi la cei alimentari. O mare parte dintre pacienţi asociază alte manifestări de tip alergic, precum astm sau rinită alergică.

De reţinut este faptul că simptomele dermatitei atopice se pot diminua în timp, chiar dispărând, sau boala poate avea o evoluție cronică, cu puseuri de activitate. Simptomul distinctiv al dermatitei atopice este pruritul cronic; în lipsa acestuia nu se poate pune diagnosticul de dermatită atopică.

Până în prezent, etiopatogenia dermatitei atopice nu este complet elucidată. Dermatita atopică prezintă o etiologie multifactorială, rezultată din interacţiuni nu doar între gene, dar şi dintre gene şi mediu. Modificări ale genelor ce influenţează funcţia de barieră a pielii, împreună cu expunerea la factorii de mediu declanşatori cresc riscul de dermatită atopică.

Diagnosticul dermatitei atopice se bazează exclusiv pe caracteristici clinice, deoarece nu sunt cunoscute în prezent determinări de laborator asociate în mod specific cu dermatita atopică. În prezent, nu există un instrument standardizat pentru evaluarea severității dermatitei atopice de aceea, in practica clinică, severitatea și activitatea dermatitei atopice sunt evaluate in baza mai multor elemente: (1) evaluarea amplorii bolii de către medic, a intensității semnelor cutanate (eritem, infiltrație/papulație) și a simptomelor pacientului cum ar fi: prurit, tulburări de somn, durere; (2) măsura în care boala afectează funcționarea zilnică și alte dimensiuni ale calității vieții, cum ar fi: starea de sănătate mintală, productivitatea muncii și viața socială; (3) răspunsul pacientului la terapia anterioară și actuală; și (4) cat de repede și în ce măsură boala revine după terminarea sau întreruperea tratamentului.

Studiile recente au demonstrat că dermatita atopică are o componentă genetică importantă: 60% dintre cei cu un părinte afectat şi 80% dintre cei cu doi părinţi afectaţi vor dezvolta dermatită atopică pe parcursul vieţii. Astfel, prezența terenului atopic în rândul membrilor apropiaţi ai familiei este, de asemenea, un factor de risc.

S-a constatat că există două grupe majore de gene implicate:

1. Gene ce codifică elemente principale ale sistemului imunitar, precum interleukine (gene ce codează IL-4, IL-13), citokine (mutaţii ale genei RANTES-CCL5), eotaxina-1 (gena CCL11);

2. Gene ce codifică proteine structurale epidermale/epiteliale: filagrina (gena FLG), enzima chimotroptică a stratului cornos (gena KLK7), inhibitorul limfoepitelial de tip Kazal (gena SPINK5).

Scăderea funcţiei de barieră a pielii este asociată cu afectarea producţiei de filagrină, cu un nivel scăzut de ceramide şi o creştere a pierderii transepidermale de apă, asociată de obicei spălării frecvente a mâinilor. Clinic, se va constata xeroză cutanată, adică uscăciunea pielii, ce poate fi asociată cu prurit, fisuri, eritem şi scuame.

Din păcate, există un cerc vicios la baza acestei patologii, deoarece gratajul accentuează pruritul, iar pruritul determină, la rândul său, grataj. Ulterior, acesta va duce la afectarea tegumentului, va amplifica inflamaţia şi va

creşte riscul de infecţii (de exemplu, cu *Staphylococcus aureus*). De aceea, este esenţială întreruperea ciclului grataj-prurit.

Ca o consecinţă a alterării funcţiei barierei epidermale, alergenii vor penetra cu o uşurinţă mai mare pielea şi va fi facilitată interacţiunea între aceştia, celulele prezentatoare de antigen locale şi celulele sistemului imunitar. Acest lucru va conduce la o sensibilizare sistemică a imunoglobulinelor de tip IgE şi la tranziţia la statusul de atopie.

Alţi factori de risc implicaţi în dermatita atopică sunt: poluarea, clima, săpunurile si detergenții utilizați, statutul socioeconomic, mărimea familiei, terenul atopic si alergiile si terenul alergic, dieta, obezitatea sau colonizarea microbiană cutanată anormală care, comparativ cu pielea persoanelor sănătoase, *Staphylococcus aureus* şi *Malassezia spp*. pot coloniza în mod anormal epiderma pacienților cu dermatită atopică.

În această afecțiune se poate constata o legătură strânsă între alterarea barierei pielii, factorii de mediu şi cei genetici. În plus, extensia bolii se corelează cu nivelul de alterare a barierei, aceasta putând fi identificată atât în pielea lezată, cât şi la nivelul celei aparent sănătoase, în rândul pacienţilor afectaţi de dermatită atopică.

Manifestări cutanate ale dermatitei atopice:

Pruritul este manifestarea sine qua non a dermatitei atopice, fiind asociat cu grataj şi ulterior va fi întreţinut ciclul vicios prurit-grataj. În funcţie de stadiul de evoluţie a dermatitei, simptomele cutanate pot fi clasificate în acute sau cronice.

1. În faza acută se remarcă papule şi plăci slab delimitate, eritematoase, ce pot prezenta scuame fine. Frecvent se poate întâlni edemul, iar pielea poate avea un aspect „pufos”. Ca urmare a leziunilor de grataj, se pot observa eroziuni liniare sau punctate, ce reprezintă o posibilă poartă de intrare pentru agenţii infecţioşi. Pielea poate fi extrem de uscată, fisurată şi scuamoasă.

2. Odată cu cronicizarea dermatitei, apare lichenificarea (îngroşarea pielii, cu accentuarea liniarităţii pielii), ca o consecinţă a gratajului persistent. De asemenea, apar fisuri dureroase, în special la nivelul zonelor de flexie, pe palme, degete şi plante. Poate asocia inclusiv alopecia laterală a sprâncenelor şi hiperpigmentare perioculară, tot ca urmare a gratajului. Destul de specifică este apariţia pliului infraorbital, semnul Dennie-Morgan.

Cele mai utilizate strategii de diagnosticare la nivel internaţional sunt criteriile clasice Hanifin & Rajka, diagnosticul fiind stabilit pe baza prezenţei a trei criterii majore şi a trei criterii minore.

Tabel 1 – Diagnosticul DA (dermatită atopică):

Criterii majore (3 din 4)	
Prurit	
Eczema suprafețelor de extensie la copii si a celor flexurale la adulți	
Dermatită cronică sau recurentă	
Istoric personal sau familial de atopie	
Criterii minore (3 din 23)	
Xeroză cutanată	Keratoconus
Ihtioză/hiperliniaritate palmară/keratoză pliară	Cataractă subcapsulară anterioară
Reactivitate imediată la testele cutanate	Hiperpigmentare orbitală
Nivel seric crescut de IgE	Paloare/eritem facial
Debut la vârste mici	*Pitiriazis alba*

Tendință la infecții cutanate/anomalii ale imunității mediate celular	Pliuri la nivelul feței anterioare a gâtului
	Prurit declanșat de transpirație
Tendință la dermatita nespecifica a mâinilor/picioarelor	Intoleranță la lână/solvenți lipidici
Eczemă mamelonară	Intoleranță alimentară
Cheilită	Accentuare perifoliculară
Conjunctiviă recurentă	Evoluție influențată de factori de mediu sau emoționali
Pliu infraorbital Dennie-Morgan	Dermografism alb/albire întârziată

4. ABORDAREA TERAPEUTICĂ

În funcţie de severitatea bolii, stabilită pe baza scorului SCORAD, se va alege schema de tratament optimă fiecărui stadiu

1. Tratamentul de bază

Acesta presupune utilizarea de emoliente, băi cu uleiuri şi aplicarea unor măsuri nespecifice precum evitarea alergenilor, dacă au fost identificaţi Emolientele mențin hidratarea pielii si restaurează bariera tegumentara, diminuând pruritul. Mecanismul de acţiune presupune crearea unui strat ocluziv pe suprafața stratului cornos, păstrând apa în straturile inferioare. Astfel, apa trece înapoi în corneocite, închizând crăpăturile dintre acestea.

Pacienţii sunt sfătuiţi să urmeze aceşti paşi în toate stadiile bolii.

2. Dermatita atopică uşoară (SCORAD≤25)

În acest stadiu, pe lângă tratamentul de bază, se pot utiliza, la nevoie, cortiosteroizi topici (TCS) de potenţă scăzută-medie sau inhibitori topici de calcineurină Tacrolimus sau Pimecrolimus (dacă nu răspund sau nu tolerează corticosteroizii).

Tacrolimus (FK 506) este o macrolidă produsă de *Streptomyces tzukubaensis* cu proprietăți imunodepresive mult mai puternice decât cele ale cicosporinei (de 10-100 de ori mai potent decât ciclosporina în inhibarea răspunsului imun). Este folosit ca medicație imunosupresoare primara pentru profilaxia afecțiunilor autoimune refractare sau dermatita atopică severă. Se administrează oral sau in PEV strict de către medicul specialist. În dermatita atopică este folosit în aplicare topică. Nu se asociază cu ciclosporina datorită creșterii nefrotoxicitatii.

Pimecrolimus (SDZ ASM 981) este o macrolidă din fungul *Streptomyces hygroscopicus var. ascomyceticus*, utilizat ca medicament imunosupresiv topic nesteroidian sub forma de cremă 1% in tratamentul dermatitei atopice ușoare-moderate la adult și copil. Deoarece se absoarbe minim în circulație, profilul de siguranță al pimecrolimusului aplicat topic cutanat este optim.

Utilizarea TCS se reduce progresiv odată cu îmbunătățirea simptomelor iar potența acestora trebuie aleasă în funcție de severitatea afecțiunii, toleranța si localizarea leziunilor. Tratamentul topic poate fi însoțit de aplicarea de pansamente umede, acestea fiind folosite pentru a pentru a creşte eficienţa emolientelor şi a corticosteroizilor topici, prin îmbunătăţirea absorbţiei substanţelor.

Corticosteroizii topici sunt recomandați ca primă linie de tratament în cadrul acutizărilor iar opțiunea terapeutica aparține medicului curant care îl prescrie in funcție de severitatea bolii şi a eficienţei răspunsului la tratamentele urmate anterior.

Dacă nu se observă nicio îmbunătățire deși TCS a fost administrat corect sau în caz de intoleranță, poate fi utilizat topic Tacrolimus însă de preferință pe leziuni mici, rezistente în zona gâtului, față, zonele genital sau pliuri. Utilizarea acestuia este însă limitată (2 săptămâni).

3. Dermatita atopică moderată (SCORAD: 25-50)

Abordarea în acest stadiu presupune o terapie proactivă cu inhibitori de calcineurină topici sau corticosteroizi topici de potenţă medie-mare şi aplicarea de pansamente umede. Se poate adăuga, ca terapie adjuvantă, fototerapia cu UVB 311 nm. Fototerapia (UVB 311 nm, PUVA or UVA1) este un tratament de a doua linie, după eșecul sau intoleranța la tratamente topice sau ca tratament adjuvant înainte de începerea tratamentului sistemic. Rolul său nu este clar definit, iar utilizarea sa este limitată de accesibilitate și de riscul cancerigen pe termen lung (în special pentru terapia PUVA).

Fototerapia cu doze înalte de tip UVA poate fi eficientă în stadiile severe de dermatită atopică.

4. Dermatita atopică severă (SCORAD≥50)

Deseori, în acest stadiu este necesară spitalizarea, fiind utilă introducerea tratamentelor sistemice, de exemplu: ciclosporină A, corticosteroizi orali (cure scurte), metotrexat, azatioprină, micofenolat mofetil, dupilumabum, alitretinoin sau fototerapie cu PUVA.

În caz de AD severă sau lipsă de răspuns la tratamente de primă linie, se poate prescrie tratamentul sistemic. Ciclosporina orală, care este singurul medicament care a primit autorizația de introducere pe piață în această indicație, este utilizată ca tratament de primă linie. Este rapid eficient împotriva leziunilor și pruritului, deși utilizarea sa depășește rar 1 an din cauza profilului său de siguranță pe termen lung (în special toxicitatea renală).

Metotrexatul este o alternativă preferată ciclosporinei, chiar dacă timpul său de declanșare a acțiunii este mai lung, iar siguranța acestuia este marcată de tulburări gastrointestinale, mielotoxicitatea și hepatotoxicitatea care îi limitează utilizarea. Utilizarea azatioprinei este marginală din cauza siguranței sale pe termen lung. Corticosteroizii sistemici sunt rar folosiți și trebuie evitați.

Netratate, leziunile pot persista luni sau chiar ani. O mare parte dintre pacienţi vor dezvolta astm sau diverse alergii pe parcursul vieţii. Dermatita atopică a adultului are o evoluţie mult mai severă decât cea cu debut în copilărie. Nu în ultimul rând, dermatita atopică predispune la infecţii cu stafilococ auriu sau Herpes simplex, ce se pot extinde şi complica, uneori cu potenţial de a pune în pericol viaţa pacientului.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Upadacitinib este compensat în **9** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Estonia, Germania, Irlanda, Olanda, Spania, Suedia, Ungaria și Marea Britanie.

6.DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Unul dintre comparatorii propuși de către solicitant, este medicamnetul cu DCI Upadacitinibum (DC Rinvoq).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 29.07.2021, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 1 în programul G31g: Dermatita atopică, Subprogramul de tratament al dermatitei atopice , care aparţine 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 ,,**,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii precum și cu simbolul ,, Ω,, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

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. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea preţurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare.*

În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;,,.

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****”*

<u>Calculul costului terapiei cu DCI Upadacitinibum (DC Rinvoq)</u>

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.

Rinvoq 30 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 5.557,62 lei, cu un cost de 198,49 lei/UT.

Conform RCP, pentru tratamentul dermatitei atopice, moderate până la severe, la pacienți:

- **adulţi** doza recomandată pentru Rinvoq (DCI Upadacitinib) este de 15 mg sau 30 mg o dată pe zi, în funcţie de prezentarea fiecărui pacient.
- **adolescenţi (de la 12 la 17 ani)** doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi pentru adolescenţii cu greutate de cel puţin 30 kg.

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

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Rinvoq 30 mg (DCI Upadacitinib) este de **217.346,55** RON (198.49 RON/cpr x 365 zile x 3), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Calculul costului terapiei cu DCI Dupilumabum (Dupixent)

Dupixent 200 mg este conditionat sub forma de cutie cu 2 stilouri injectoare(pen) preumplute x1,14 ml soluție având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.825,66 lei, cu un cost de 2.912,83 lei/UT.

Dupixent 300 mg este conditionat sub forma de cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparentă de tip 1 siliconata,cu un acfixdin otel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subţire x2 ml soluție injectabilă în seringă preumplută având un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 5.825,66 lei, cu un cost de 2.912,83 lei/UT.

Conform RCP Dupilumab, în dermatita atopică , moderată până la severă, dozele recomandate sunt :
Adulți- doza recomandată este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doză inițială, urmată de administrarea injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni.
Adolescenți (vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani) doza recomandată este specificată în tabelul de mai jos:

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrate la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Dupixent 200 mg (DCI Upadacitinib) este de **230.113,57** RON (2.912,83 RON/UT x 79 unități(27 unități în primul an , 26 unități în al doilea an si 26 unități in al treilea an)), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Dupixent 300 mg (DCI Upadacitinib) este de **230.113,57** RON (2.912,83 RON/UT x 79 unități(27 unități în primul an , 26 unități în al doilea an si 26 unități in al treilea an)), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Comparând costul terapiei cu Rinvoq versus costul terapiei cu Dupixent pe o perioada de 3 ani , reiese că generează economii mai mult de 5% (respectiv -46,98 % pentru Rinvoq 15 mg și -5,54 % pentru Rinvoq 3 mg).

4. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	*PUNCTAJ*
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	***15***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –cu restricții față de RCP	***7***
2.2. IQWIG/G-BA – Recomandă utilizarea DCI Upadacitinibum cu beneficiu terapeutic adițional pentru Rinvoq	***15***

30 mg adulți *-Fără beneficiu terapeutic adițional pentru Rinvoq 15 mg adulți si adolescenți*	*0*
3.1 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 Talazoparibum - 9 (cu Marea Britanie)	*20*
3.2 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: *(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă;* *(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicaţia depusă;* *(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervenţional pentru colectarea de date reale pentru indicaţia depusă.* *Conform notei 5) de subsol de la tabelul 4 din Ordinul 861/2014 cu modificarile și completarile ulterioare cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Franţa (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) şi Germania (IQWIG/G-BA) descrise la punctele 1 şi 2 ale tabelului nr. 4.*	*0*
4.Costurile terapiei	
Economii mai mult de 5% față de terapia cu Dupixent	*30*
TOTAL PUNCTAJ 87 de puncte pentru Rinvoq 30 mg adulți/ *72 de puncte Rinvoq 15 mg adulți si adolescenți*	

5. 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*.

6.RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinibum indicat în tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt candidaţi pentru terapie sistemică.

Raport finalizat in data de: 12.08.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu