

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RISANKIZUMABUM

INDICAȚIE: *tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică*

Data depunerii dosarului

19.12.2024/16.04.2025

Numărul dosarului

40144/26543C-26544C

PUNCTAJ: 65

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: RISANKIZUMABUM

1.2. DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș; Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă; Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș

1.3 Cod ATC: L04AC18

1.4 Data eliberării APP: 26 aprilie 2019

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în cartuș	concentrat pentru soluție perfuzabilă	soluție injectabilă în cartuș
Concentrație	150 mg/ml	60 mg/ml	150 mg/ml
Calea de administrare	subcutanată	intravenoasă	subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului	Cutie cu un flacon x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (24 luni)	Cutie cu un cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului (24 luni)

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 20790/10.09.2024 și conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 322/14.04.2025:

Mărimea ambalajului	Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș - Cutie cu 1 cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului	Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă - Cutie cu un flacon x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (24 luni)	SKYRIZI 360 mg soluție injectabilă în cartuș - Cutie cu un cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului (24 luni)
Concentrație	150 mg/ml	60 mg/ml	150 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	21.629,22	10.230,2	10.230,2
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	21.629,22	10.230,2	10.230,2

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat administrării sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Skyrizi.

Doze

Colită ulcerativă

Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8. Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:

- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24.

Pentru dozele schemei de administrare intravenoase inițiale, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Doze omise

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. După aceea, tratamentul trebuie continuat conform programului obișnuit de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii Skyrizi. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Skyrizi la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani pentru tratamentul bolii Crohn și colitei ulcerative nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Pacienți supraponderali

Nu este necesară ajustarea dozei.

Mod de administrare

Skyrizi se administrează prin injectare subcutanată.

Injectia trebuie administrată în coapsă sau în abdomen. Skyrizi nu trebuie injectat în zonele unde pielea este sensibilă, prezintă vânătăi, eritem, indurație, sau este deteriorată.

Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș și 360 mg soluție injectabilă în cartuș

Pacienții își pot autoadministra Skyrizi după ce au fost instruiți asupra tehnicii de injectare subcutanată cu un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului. Înainte de administrare, pacienții trebuie să fie instruiți să citească „Instrucțiunile de utilizare” din prospect.

Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș

Pentru perfuzie intravenoasă.

Skyrizi concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Doza de 600 mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin o oră și doza de 1.200 mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin două ore. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: Imunosupresoare, inhibitori de interleukine.

Risankizumab este un anticorp monoclonal umanizat tip imunoglobulină G1 (IgG1) care se leagă în mod selectiv și cu afinitate înaltă de subunitatea p19 a citokinei umane (IL-23) (interleukina 23), dar nu și de IL-12, inhibând astfel interacțiunea acestora cu complexul receptorilor pentru IL-23. IL-23 este o citokină implicată în procesele inflamatorii și răspunsurile imune. Prin blocarea legării IL-23 de receptorul său, risankizumab inhibă semnalizarea celulară dependentă de IL-23 și eliberarea citokinelor proinflamatorii.

[Precizare SETS \(Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate\)](#)

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Abbvie SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RISANKIZUMABUM și cu DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș, Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș, pentru indicația terapeutică:

„Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Colită ulcerativă - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie idiopatică a colonului, caracterizată prin friabilitate difuză și eroziuni superficiale ale peretelui colonic, asociate cu sângerare. Este cea mai frecventă formă de boală inflamatorie intestinală la nivel mondial. Caracteristic, inflamația este limitată la mucoasa și submucoasa colonului. De obicei, boala debutează în rect și se extinde proximal într-un mod continuu.

Colita ulcerativă nu are un tratament curativ și este o afecțiune cronică, având un impact semnificativ atât asupra sănătății fizice, cât și asupra celei mentale.

Simptomele includ diaree, sângerare rectală, dureri abdominale și urgența defecației. Colita ulcerativă are un parcurs recidivant-remisiv, ceea ce înseamnă că mulți pacienți prezintă episoade intermitente de exacerbare a bolii, alternate cu perioade de remisiune.

Complicațiile extraintestinale includ artrita, afecțiuni dermatologice, uveita și colangita sclerozantă primară.

Cele mai severe manifestări intestinale ale colitei ulcerative sunt megacolonul toxic și perforația intestinală.

Colita ulcerativă este o afecțiune cronică, dar mortalitatea generală nu este mai mare decât în populația generală. Totuși, mortalitatea crește la pacienții care dezvoltă șoc și complicații chirurgicale. Atunci când este afectată muscularis propria, pot apărea leziuni ale nervilor, ceea ce duce la dilatație, aperistaltism și ischemie (megacolon toxic). În prezent, megacolonul toxic reprezintă cea mai frecventă cauză de deces în colita ulcerativă.

Cel puțin 5% dintre pacienți dezvoltă cancer de colon, iar acest risc crește odată cu durata bolii. Spre deosebire de boala Crohn, formarea stricturilor este rară.

Epidemiologie

La nivel mondial, cea mai mare incidență și prevalență a bolilor inflamatorii intestinale se înregistrează în Europa de Nord și America de Nord. Boala inflamatorie intestinală este strâns legată de un mediu și un stil de viață occidentalizat.

Colita ulcerativă are o incidență de 9 până la 20 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. Prevalența sa este de 156 până la 291 de cazuri la 100.000 de persoane pe an.

O analiză sistematică a studiilor care evaluează incidența și prevalența bolii inflamatorii intestinale la nivel mondial a raportat că ratele de prevalență pentru colita ulcerativă (CU) au fost:

- 140 până la 286 la 100.000 de persoane în America de Nord
- 2,4 până la 505 la 100.000 de persoane în Europa
- 4,6 până la 57,3 la 100.000 de persoane în Asia
- 4,7 până la 44,3 la 100.000 de persoane în America de Sud
- 10,6 la 100.000 de persoane în Africa.

Comparativ cu boala Crohn, colita ulcerativă este mai frecventă la adulți. Totuși, în rândul populației pediatrice, colita ulcerativă este mai puțin prevalentă decât boala Crohn.

Colita ulcerativă prezintă un model bimodal de incidență. Vârful principal de debut apare între 15 și 30 de ani, iar un al doilea vârf, mai mic, se observă între 50 și 70 de ani. Deși unele studii sugerează o ușoară predispoziție către bărbați, majoritatea nu identifică o diferență semnificativă între sexe. Prevalența colitei ulcerative este mai mare la nefumători sau la persoanele care au renunțat recent la fumat. În plus, fumătorii diagnosticați cu colită ulcerativă tind să aibă o formă mai ușoară a bolii, cu mai puține spitalizări și o necesitate redusă de tratament medicamentos. Există dovezi – deși slabe – că utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene este asociată cu declanșarea sau recăderea colitei ulcerative.

De asemenea, există o asocieră între bolile inflamatorii intestinale și îndepărtarea unui apendice inflamant. Apendicectomia efectuată înainte de vârsta de 20 de ani este asociată cu o incidență redusă a colitei ulcerative, în timp ce efectul este invers pentru boala Crohn. De fapt, s-a demonstrat că apendicectomia reduce riscul de a dezvolta colită ulcerativă cu 69%.

Management și tratament

Diagnosticul se bazează pe simptome, utilizând dovezi de susținere obținute prin endoscopie, biopsie tisulară și examinarea negativă a scaunului, excluzând în același timp bolile infecțioase. Nu există terapii medicale cunoscute pentru prevenție.

Deciziile terapeutice în colita ulcerativă sunt clasificate în două categorii: inducerea remisiunii și menținerea remisiunii, având ca obiectiv obținerea și menținerea unei remisiuni fără corticosteroizi. Scopurile tratamentului în colita ulcerativă includ inducerea remisiunii (de obicei într-un interval de 6 până la 12 săptămâni) și menținerea remisiunii pe termen lung (evaluată în cadrul studiilor clinice pe o durată de 52 de săptămâni de tratament continuu).

Atât în practica clinică, cât și în studiile clinice, răspunsul clinic și remisiunea clinică sunt evaluate printr-o combinație de endoscopie (ameliorarea aspectului endoscopic al mucoasei și vindecarea ulcerelor) și parametri raportați de pacient, incluzând reducerea frecvenței scaunelor (SF) și remiterea sângerărilor rectale (RB). Controlul inflamației intestinale în colita ulcerativă este, de asemenea, asociat cu o reducere a riscului de spitalizare, colectomie și, pe termen lung, cu un risc mai mic de displazie asociată colitei ulcerative și cancer colorectal.

Medicamentele utilizate pentru tratamentul colitei ulcerative includ derivați ai acidului 5-aminosalicilic (5-ASA) – sulfasalazină, mesalazină, balsalazidă, olsalazină – corticosteroizi, imunomodulatoare precum azatioprina (AZA) și 6-mercaptopurina (6-MP), precum și medicamente biologice. O proporție semnificativă dintre pacienții cu colită ulcerativă moderat-severă pot avea un răspuns inadecvat la medicamente precum 5-ASA sau corticosteroizi, nu pot menține un răspuns clinic la 5-ASA sau AZA sau nu pot întrerupe corticosteroizii fără o recidivă a activității bolii.

Mulți dintre acești pacienți necesită tratament suplimentar cu o linie terapeutică superioară, care poate include administrarea unui medicament biologic sau tratamentul chirurgical prin colectomie. Medicamentele biologice, incluzând anticorpii anti-factor de necroză tumorală (TNF) – infliximab, adalimumab, golimumab – și vedolizumab, un anticorp anti-integrină $\alpha 4\beta 7$, sunt indicate în tratamentul colitei ulcerative la pacienții care nu răspund, au un răspuns inadecvat sau sunt intoleranți la alte medicamente utilizate în tratamentul colitei ulcerative și ca tratament de primă linie la pacienți selectați.

Aproximativ 40% până la 50% dintre pacienții cu colită ulcerativă moderat-severă nu răspund la tratamentul cu terapii biologice sau molecule mici în primul an de tratament. Prin urmare, există o necesitate medicală clară pentru opțiuni terapeutice suplimentare în colita ulcerativă, adresate pacienților cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapiile convenționale și biologice.

Colita ulcerativă nu are un tratament curativ, iar în ciuda tratamentului, mulți pacienți continuă să aibă episoade frecvente de diaree. Creșterea mortalității este de obicei observată la pacienții vârstnici, cei cu complicații precum infecții, șoc și anemie, și la cei care necesită intervenții chirurgicale repetate. Datele arată că, atunci când boala afectează muscularis propria, poate duce la dismotilitate intestinală, necroză și gangrenă. Un anumit număr de pacienți dezvoltă, de asemenea, megacolon toxic, cu rezultate nefavorabile. Se estimează că aproximativ 5% dintre pacienți vor dezvolta cancer colorectal în timp. Riscul de cancer de colon este mai mare la pacienții cu pancolită și la cei a căror boală a început înainte de vârsta de 15 ani. Per ansamblu, calitatea vieții pacienților cu colită ulcerativă este scăzută.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța risankizumab au fost evaluate la subiecții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă în cadrul a două studii clinice multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo. Subiecții înrolați aveau vârsta ≥ 18 și ≤ 80 de ani și scorul Mayo adaptat (aMS) de 5 până la 9 (folosind sistemul de punctare Mayo și excluzând evaluarea globală a medicului), cu un subscor endoscopic (ES) de 2 sau 3 la endoscopia de selecție, confirmat prin evaluarea centrală.

Studiul de inducție intravenoasă cu durata de 12 săptămâni (INSPIRE) a inclus o perioadă de extensie de 12 săptămâni pentru subiecții care nu au obținut răspuns clinic [definit drept o scădere a aMS față de valoarea inițială de ≥ 2 puncte și de $\geq 30\%$ față de valoarea inițială și o scădere a subscorului de sângerare rectală (RBS) ≥ 1 sau o valoare RBS absolută ≤ 1] la săptămâna 12. INSPIRE a fost urmat de un studiu randomizat de retragere a tratamentului de întreținere subcutanat (COMMAND), cu durata de 52 săptămâni, care a inclus subiecți cu răspuns clinic până la 12 săptămâni de tratament de inducție cu risankizumab intravenos, reprezentând cel puțin 64 săptămâni de terapie.

INSPIRE

În cadrul studiului INSPIRE, au fost randomizați 975 subiecți și li s-a administrat fie risankizumab 1.200 mg, fie placebo, în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

În cadrul studiului INSPIRE, 52% (503/975) dintre subiecți au prezentat eșec terapeutic (răspuns inadecvat sau intoleranță) la una sau mai multe terapii biologice, terapii cu inhibitori ai JAK și/sau modulatori ai receptorului S1P. Dintre acești 503 subiecți, 488 (97%) au prezentat eșec terapeutic la medicamentele biologice și 90 (18%) au prezentat eșec terapeutic la inhibitori ai JAK.

Subiecților înrolați li s-a permis să utilizeze o doză stabilă de corticosteroizi orali (până la 20 mg/zi prednison sau echivalent), imunomodulatoare și aminosalicilați. La momentul inițial din cadrul studiului INSPIRE, la 36% dintre subiecți li s-au administrat corticosteroizi, la 17% dintre subiecți li s-au administrat imunomodulatoare și la 73% dintre subiecți li s-au administrat aminosalicilați. Activitatea bolii pacientului era moderată (aMS ≤ 7) la 58% dintre subiecți și severă (aMS > 7) la 42% dintre subiecți.

În cadrul studiului INSPIRE, o proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab a atins obiectivul primar de evaluare privind remisiunea clinică conform aMS [definită drept subscorul frecvenței scaunelor (SFS) ≤ 1 și nu mai mare decât valoarea inițială, RBS = 0 și ES ≤ 1 fără dovezi de friabilitate] în săptămâna 12, comparativ cu placebo (Tabelul 1).

Rezultatele obiectivului primar de evaluare și ale obiectivelor secundare cheie de evaluare sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului INSPIRE în săptămâna 12

Obiectiv de evaluare	Placebo intravenos (N=325) %	Risankizumab 1.200 mg intravenos (N=650) %	Diferența de tratament (ÎI 95%)
Activitatea bolii și simptomele CU			
Remisiune clinică^{ab}	6%	20%	14% ^f [10%, 18%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	4% (N=170)	11% (N=333)	7% [3%, 12%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	8% (N=155)	30% (N=317)	21% [15%, 28%]
Răspuns clinic^c	36%	64%	29% ^f [22%, 35%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	31% (N=170)	55% (N=333)	24% [15%, 33%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	41% (N=155)	74% (N=317)	33% [24%, 42%]
Evaluare endoscopică și histologică			
Vindecarea mucoasei^d	12%	37%	24% ^f [19%, 29%]

Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	10% (N=170)	26% (N=333)	16% [9%, 22%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	14% (N=155)	48% (N=317)	33% [26%, 41%]
Vindecarea mucoasei din punct de vedere histologic-endoscopic^e	8%	24%	17% ^f [12%, 21%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	7% (N=170)	16% (N=333)	9% [3%, 14%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	8% (N=155)	33% (N=317)	25% [18%, 32%]

a - Obiectiv de evaluare primar.

b - Remisiune clinică conform aMS: SFS ≤1 și nu mai mare decât valoarea inițială, RBS = 0 și ES ≤1 fără dovezi de friabilitate.

c - Răspuns clinic conform aMS: scădere față de valoarea inițială ≥2 puncte și ≥30% și o scădere a RBS ≥1 sau o valoare RBS absolută ≤1.

d - ES ≤1 fără dovezi de friabilitate.

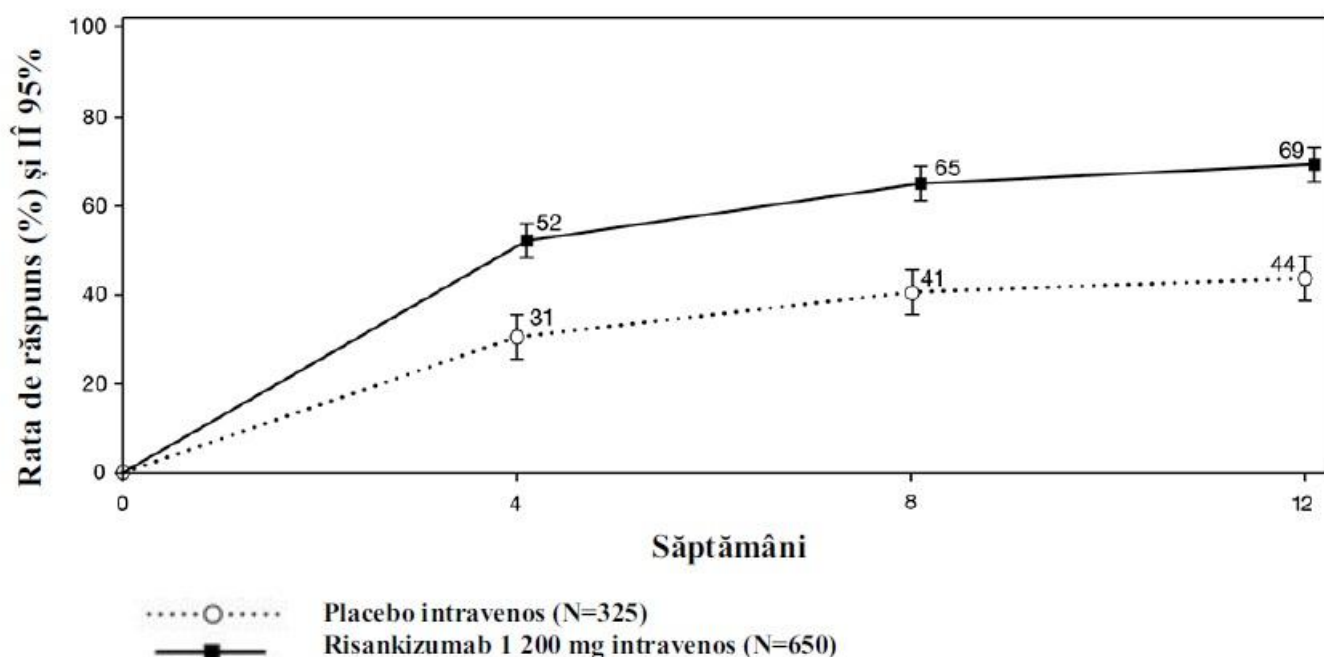
e - ES ≤1 fără dovezi de friabilitate și scor Geboes ≤3,1 (indicând infiltrare de neutrofile în <5% din cripte, fără distrugere a criptei și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație).

f - p <0,00001, diferența de tratament ajustată (ÎI 95%).

Activitatea clinică a bolii și simptome

Scorul Mayo parțial adaptat (paMS) este compus din SFS și RBS. Răspunsul clinic conform paMS este definit drept o scădere de ≥1 punct și ≥30% față de valoarea inițială și o scădere a RBS ≥1 sau o valoare RBS absolută ≤1. Rezultatele răspunsului clinic conform paMS în timp în cadrul studiului INSPIRE sunt prezentate în Figura 1. Debutul eficacității a fost rapid, o proporție mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab obținând răspuns clinic încă din săptămâna 4, comparativ cu placebo (52% față de, respectiv, 31%, p <0,00001).

Figura 1. Proporția subiecților care au obținut răspuns clinic conform paMS în timp în cadrul studiului de inducție INSPIRE



O proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, nu a avut dureri abdominale (36% față de, respectiv, 26%, $p < 0,01$) și nicio urgență intestinală (44% față de, respectiv, 28%, $p < 0,00001$) în săptămâna 12.

Alte simptome ale colitei ulcerative

Numărul de episoade de incontinență fecală pe săptămână a scăzut semnificativ mai mult la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, în săptămâna 12 (modificare față de valoarea inițială în grupul cu risankizumab = -3,8, în grupul cu placebo = -2,2, $p = 0,00003$).

Proporția subiecților fără scaune nocturne a fost semnificativ mai mare la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, în săptămâna 12 (67% față de, respectiv, 43%, $p < 0,00001$).

Proporția subiecților fără tenesme a fost semnificativ mai mare la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, în săptămâna 12 (49% față de, respectiv, 30%, $p < 0,00001$).

Numărul de zile cu întrerupere a somnului din cauza simptomelor CU pe săptămână a scăzut semnificativ mai mult la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, în săptămâna 12 (modificare față de valoarea inițială în grupul cu risankizumab = -2,5, în grupul cu placebo = -1,5, $p < 0,00001$).

Spitalizări legate de CU

Frecvența spitalizărilor legate de CU până în săptămâna 12 a fost semnificativ mai mică la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo (1% față de, respectiv, 6%, $p < 0,00001$).

Tratament extins la subiecții fără răspuns în săptămâna 12

În total, la 141 de subiecți care nu au prezentat răspuns clinic în săptămâna 12 de inducție cu risankizumab în cadrul studiului INSPIRE s-a administrat o doză subcutanată fie de risankizumab 180 mg, fie de risankizumab 360 mg în săptămâna 12 și în săptămâna 20. Din cei 71 subiecți cărora li s-a administrat risankizumab 180 mg subcutanat și 70 subiecți cărora li s-a administrat risankizumab 360 mg subcutanat, 56% și, respectiv, 57% au obținut răspuns clinic în săptămâna 24.

COMMAND

Studiul de întreținere COMMAND a evaluat 548 subiecți cu răspuns clinic după 12 săptămâni de tratament de inducție cu risankizumab intravenos în cadrul studiului INSPIRE. Subiecții au fost randomizați să li se administreze o schemă de întreținere cu risankizumab 180 mg subcutanat sau 360 mg subcutanat o dată la fiecare 8 săptămâni sau să se retragă de la inducția cu risankizumab și să li se administreze placebo subcutanat o dată la fiecare 8 săptămâni timp de până la 52 săptămâni.

În cadrul studiului COMMAND, 75% (411/548) dintre subiecți au prezentat eșec terapeutic (răspuns inadecvat sau intoleranță) la una sau mai multe terapii biologice, terapii cu inhibitori ai JAK și/sau modulatori ai receptorului S1P înainte de momentul inițial al inducției. Dintre acești 411 subiecți, 407 (99%) au prezentat eșec terapeutic la medicamentele biologice și 78 (19%) au prezentat eșec terapeutic la inhibitorii JAK.

În cadrul studiului COMMAND, o proporție semnificativ mai mare dintre cei 548 subiecți de mai sus cărora li s-a administrat risankizumab 180 mg subcutanat sau risankizumab 360 mg subcutanat a atins obiectivul primar de evaluare privind remisiunea clinică conform aMS în săptămâna 52, comparativ cu placebo (vezi Tabelul 2). Rezultatele obiectivului primar de evaluare și ale obiectivelor secundare cheie de evaluare sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Rezultatele privind eficacitatea în cadrul studiului COMMAND în săptămâna 52 (64 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)

Obiectiv de evaluare	Inducție cu risankizumab intravenos/ placebo subcutanat ⁺ (N=183) %	Inducție cu risankizumab intravenos/ risankizumab 180 mg subcutanat (N=179) %	Inducție cu risankizumab intravenos/ risankizumab 360 mg subcutanat (N=186) %	Diferență de tratament (Î 97,5%) ⁺⁺	
				Inducție cu risankizumab intravenos/ risankizumab 180 mg subcutanat	Inducție cu risankizumab intravenos/ risankizumab 360 mg subcutanat
Activitatea bolii și simptomele CU					
Remisiune clinică ^{ab}	25%	40%	38%	16% ^h [6%, 27%]	14% ^h [4%, 24%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	23% (N=138)	37% (N=134)	29% (N=139)	13% [1%, 26%]	6% [-6%, 18%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	31% (N=45)	51% (N=45)	62% (N=47)	20% [-3%, 43%]	31% [8%, 53%]
Menținerea remisiunii clinice ^c	40% (N=53)	70% (N=44)	50% (N=40)	29% ^h [7%, 51%]	13% ^k [-11%, 36%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	37% (N=35)	65% (N=26)	44% (N=25)	28% [0%, 56%]	7% [-22%, 36%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	44% (N=18)	77% (N=18)	60% (N=15)	33% [-2%, 67%]	16% [-23%, 54%]
Remisiune clinică în absența administrării de corticosteroizi ^d	25%	40%	37%	16% ^h [6%, 26%]	14% ^h [3%, 24%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	23% (N=138)	36% (N=134)	29% (N=139)	13% [0%, 25%]	6% [-6%, 18%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	31% (N=45)	51% (N=45)	60% (N=47)	20% [-3%, 43%]	28% [6%, 51%]
Răspuns clinic ^c	52%	68%	62%	17% ⁱ [6%, 28%]	11% ^j [0%, 23%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al	46% (N=138)	63% (N=134)	57% (N=139)	18% [4%, 31%]	11% [-2%, 25%]

JAK					
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	71% (N=45)	82% (N=45)	79% (N=47)	11% [-9%, 31%]	8% [-13%, 28%]
Evaluare endoscopică și histologică					
Vindecarea mucoasei^d	32%	51%	48%	20% ^h [9%, 31%]	17% ^h [7%, 28%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	30% (N=138)	48% (N=134)	39% (N=139)	17% [4%, 30%]	8% [-4%, 21%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	36% (N=45)	60% (N=45)	76% (N=47)	24% [1%, 47%]	41% [19%, 62%]
Vindecarea mucoasei din punct de vedere histologic-endoscopic^e	23%	43%	42%	20% ^h [10%, 31%]	20% ^h [10%, 30%]
Cu eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	22% (N=138)	39% (N=134)	33% (N=139)	17% [5%, 29%]	11% [-1%, 23%]
Fără eșec terapeutic la terapia biologică și/sau la inhibitor al JAK	29% (N=45)	55% (N=45)	69% (N=47)	26% [3%, 49%]	40% [19%, 62%]

+ - Grupul numai cu inducție a fost format din subiecți care au obținut răspuns clinic la terapia de inducție cu risankizumab și au fost randomizați pentru a li se administra placebo în studiul de întreținere (COMMAND).

++ - Diferență ajustată pentru diferența generală de tratament.

a - Obiectiv de evaluare primar.

b - Remisiune clinică conform aMS: SFS ≤1 și nu mai mare decât valoarea inițială, RBS = 0 și ES ≤1 fără dovezi de friabilitate.

c - Remisiune clinică conform aMS în săptămâna 52 la subiecții care au obținut remisiune clinică la sfârșitul tratamentului de inducție.

d - Remisiune clinică conform aMS în săptămâna 52 și absența administrării de corticosteroizi timp de ≥90 zile.

e - Răspuns clinic conform aMS: scădere față de valoarea inițială ≥2 puncte și ≥30% și o scădere a RBS ≥1 sau o valoare RBS absolută ≤1.

f - ES ≤1 fără dovezi de friabilitate.

g - ES ≤1 fără dovezi de friabilitate și scor Geboes ≤ 3,1 (indicând infiltrare de neutrofile în <5% din cripte, fără distrugere a criptei și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație).

h - Semnificativ din punct de vedere statistic sub controlul multiplicității pentru comparația Risankizumab față de placebo (p ≤0,01).

i - Valoare p nominală ≤0,01 pentru comparația risankizumab față de placebo.

j - Valoare p nominală ≤0,05 pentru comparația risankizumab față de placebo.

k - p = 0,2234.

Activitatea clinică a bolii și simptome

O proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, nu a avut dureri abdominale (47% față de, respectiv, 30%, p <0,001) și nicio urgență intestinală (54% față de, respectiv, 31%, p <0,00001) în săptămâna 52. O proporție mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, nu a avut urgență intestinală (49% față de, respectiv, 31%, p < 0,001) în săptămâna 52, și o proporție numeric mai mare de subiecți nu a avut dureri abdominale, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo (38% față de, respectiv, 30%, p = 0,0895) în săptămâna 52.

Alte simptome ale colitei ulcerative

Proporția subiecților fără scaune nocturne a fost mai mare la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, în săptămâna 52 (42% și 43% față de, respectiv, 30%, $p < 0,01$ și, respectiv, $p < 0,001$).

Proporția subiecților fără tenesme a fost mai mare la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, în săptămâna 52 (37% și, respectiv, 37% față de 23%, $p < 0,01$).

Spitalizări legate de CU

Apariția spitalizărilor legate de CU până în săptămâna 52 a fost numeric mai scăzută la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo (0,6 la 100 de subiecți-ani și 1,2 la 100 de subiecți-ani față de 3,1 la 100 de subiecți-ani, $p = 0,0949$ și, respectiv, $p = 0,2531$).

Evaluare endoscopică și histologică

Remisiunea endoscopică (normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei) a fost definită drept ES de 0. În săptămâna 12 din cadrul studiului INSPIRE, o proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, a obținut remisiune endoscopică (11% față de, respectiv, 3%, $p < 0,00001$). În săptămâna 52 din cadrul studiului COMMAND, o proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, au obținut remisiune endoscopică (23% și, respectiv, 24% față de 15%, $p < 0,05$).

Vindecarea profundă a mucoasei a fost definită drept ES de 0 și scorul Geboes $< 2,0$ (indicând lipsa neutrofilelor în cripte sau lamina propria și fără creșterea numărului de eozinofile, fără distrugere a criptei și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație). În săptămâna 12 din cadrul studiului INSPIRE, o proporție semnificativ mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab, comparativ cu placebo, au obținut o vindecare profundă a mucoasei (6% față de, respectiv, 1%, $p < 0,00001$). În săptămâna 52 din cadrul studiului COMMAND, o proporție numeric mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab intravenos/placebo, au obținut o vindecare profundă a mucoasei (13% și 16% față de 10%, $p = 0,2062$ și, respectiv, $p = 0,0618$).

În cadrul studiului COMMAND, menținerea vindecării mucoasei în săptămâna 52 ($ES \leq 1$ fără friabilitate) a fost observată la o proporție mai mare de subiecți cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat, comparativ cu risankizumab

intravenos/placebo, dintre subiecții care au obținut vindecarea mucoasei la sfârșitul inducției (74% și 54% față de 47%, $p < 0,01$ și, respectiv, $p = 0,5629$).

Tratament de salvare

În cadrul studiului COMMAND, subiecților care au prezentat pierderea răspunsului la tratamentul cu risankizumab subcutanat li s-a administrat tratament de salvare cu risankizumab (o singură doză de inducție intravenos, urmată de 360 mg subcutanat o dată la fiecare 8 săptămâni). Dintre acești subiecți, în grupul de tratament cu risankizumab 180 mg subcutanat și risankizumab 360 mg subcutanat, 85% (17/20) și, respectiv, 74% (26/35) au obținut răspuns clinic în săptămâna 52. În plus, 24% (6/25) și 35% (13/37) dintre subiecți au obținut remisiune clinică conform aMS și 38% (10/26) și 45% (17/38) dintre subiecți au obținut o îmbunătățire endoscopică în săptămâna 52 în grupul de tratament cu risankizumab 180 mg subcutanat și, respectiv, risankizumab 360 mg subcutanat.

Subiecți cu răspuns în săptămâna 24

În total, 100 subiecți nu au prezentat răspuns clinic după 12 săptămâni de tratament de inducție, li s-a administrat o doză subcutanată fie de risankizumab 180 mg (N=56), fie de risankizumab 360 mg (N=44) în săptămâna 12 și săptămâna 20, au prezentat răspuns clinic în săptămâna 24 și li s-a administrat în continuare risankizumab 180 mg sau 360 mg subcutanat o dată la fiecare 8 săptămâni timp de până la 52 săptămâni în cadrul studiului COMMAND. Dintre acești subiecți, 46% și 45% au obținut răspuns clinic conform aMS în săptămâna 52 și 18% și 23% au obținut remisiune clinică conform aMS în săptămâna 52, în grupul cu risankizumab 180 mg și, respectiv, 360 mg subcutanat.

Rezultate legate de sănătate și calitatea vieții

Subiecții cărora li s-a administrat risankizumab au obținut îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic față de valoarea inițială la Chestionarul privind bolile inflamatorii intestinale (IBDQ) (simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială), comparativ cu placebo. Modificările față de valoarea inițială a scorului IBDQ total în săptămâna 12 în grupul cu risankizumab, comparativ cu placebo, au fost 42,6 și, respectiv, 24,3. Modificările față de valoarea inițială a scorului IBDQ total în săptămâna 52 au fost 52,6, 50,3 și 35,0 la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat, risankizumab intravenos/Risankizumab 360 mg subcutanat și, respectiv, risankizumab intravenos/placebo.

Subiecților cărora li s-a administrat risankizumab au înregistrat o îmbunătățire semnificativ mai mare față de valoarea inițială a oboselii, măsurată prin scorul FACIT-F în săptămâna 12, comparativ cu placebo. Modificările față de valoarea inițială a scorului FACIT-F în săptămâna 12 în grupul cu risankizumab, comparativ cu placebo, au fost 7,9 și, respectiv, 3,3. Modificările față de valoarea inițială a scorului FACIT-F în săptămâna 52 au fost 10,9, 10,3 și 7,0 la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab intravenos/risankizumab 180 mg subcutanat, risankizumab intravenos/risankizumab 360 mg subcutanat și, respectiv, risankizumab intravenos/placebo.

Profilul de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost infecțiile la nivelul tractului respirator superior (15,6% în boala Crohn și 26,2% în colita ulcerativă)

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse pentru risankizumab din cadrul studiilor clinice (Tabelul 3) sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe, folosindu-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1.000$); foarte rare ($< 1/10.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții la nivelul tractului respirator superior ^a
	Frecvente	Infecții fungice ^b
	Mai puțin frecvente	Foliculită
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee ^c
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit Erupție cutanată tranzitorie Eczemă
	Mai puțin frecvente	Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate ^d Reacții la locul injectării ^e
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții anafilactice

a - Includ: infecții la nivelul tractului respirator (virale, bacteriene sau de etiologie nespecifică), sinuzită (inclusiv forma acută), rinită, rinofaringită, faringită (inclusive virală), amigdalită, laringită, traheită.

b - Includ: tinea pedis, tinea cruris, tinea corporală, tinea versicolor, tinea manuum, onicomicoză, infecție fungică.

c - Includ: cefalee, cefalee de tip tensiune, cefalee de cauză sinusală.

d - Includ: fatigabilitate, astenie, stare generală de rău.

e - Includ: echimoză la locul injectării, eritem, hematom, hemoragie, iritație, durere, prurit, reacție locală, tumefiere, indurație, hipersensibilitate, nodul, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, vezicule, senzație de căldură; eritem la locul perfuziei, extravazare, reacție locală, umflare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Colită ulcerativă

În general, profilul de siguranță observat la pacienții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat risankizumab a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat la pacienți în toate indicațiile.

Infecții

Frecvența infecțiilor din datele cumulate din studiul de inducție cu durata de 12 săptămâni a fost de 78,3 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 1.200 mg intravenos, comparativ cu 74,2 evenimente la 100 de subiecți-ani în grupul cu placebo. Frecvența infecțiilor grave a fost de 3,0 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 1.200 mg intravenos, comparativ cu 5,4 evenimente la 100 de subiecți-ani în grupul cu placebo.

Frecvența infecțiilor în cadrul studiului de întreținere cu durata de 52 de săptămâni a fost de 67,4 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 180 mg subcutanat și 56,5 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 360 mg subcutanat după inducția cu risankizumab, comparativ cu 64,6 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat placebo după inducția cu risankizumab. Frecvența infecțiilor grave a fost de 1,1 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 180 mg subcutanat și de 0,6 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat risankizumab 360 mg subcutanat după inducția cu risankizumab, comparativ cu 2,3 evenimente la 100 de subiecți-ani la subiecții cărora li s-a administrat placebo după inducția cu risankizumab.

Imunogenitate

În cadrul studiilor clinice cu privire la boala Crohn, pentru subiecții cu boală Crohn tratați cu risankizumab la dozele recomandate, intravenos pentru inducție și subcutanat pentru întreținere, timp de până la 64 săptămâni, au fost detectați anticorpi anti-medicament și anticorpi neutralizanți la 3,4% (2/58) și, respectiv, 0% (0/58) dintre subiecții evaluați.

În cadrul studiilor clinice cu privire la colita ulcerativă, pentru subiecții cu colită ulcerativă cărora li s-a administrat risankizumab la dozele recomandate, intravenos pentru inducție și subcutanat pentru întreținere (180 mg sau 360 mg), timp de până la 64 săptămâni, au fost detectați anticorpi antimedicament și anticorpi neutralizanți induși de tratament la 8,9% (8/90) și, respectiv, 6,7% (6/90) dintre subiecții evaluați, pentru doza de 180 mg subcutanat, sau la 4,4% (4/91) și, respectiv, 2,2% (2/91) dintre subiecții evaluați, pentru doza de 360 mg subcutanat. Anticorpii anti-risankizumab, inclusiv anticorpii neutralizanți, nu s-au asociat cu modificări ale răspunsului clinic sau ale profilului de siguranță.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Pe site-ul oficial al autorităților de reglementare din Franța (HAS) în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului cu DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș, Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș (DCI RISANKIZUMABUM), pentru indicația terapeutică: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică*”.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)

Conform ghidului de evaluare, TA998, publicat la data de 22 august 2024, risankizumab este **recomandat** ca opțiune pentru *tratamentul colitei ulcerative moderat-severe active la adulți, atunci când tratamentele convenționale sau biologice nu pot fi tolerate, sau când boala nu a răspuns suficient de bine la tratament sau a pierdut răspunsul*, doar dacă:

- un inhibitor al factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa:
 - nu a funcționat (adică boala nu a răspuns suficient de bine sau a pierdut răspunsul la tratament), sau
 - nu poate fi tolerat sau nu este potrivit, și
- compania îl furnizează conform aranjamentului comercial.

Dacă pacienți și medicii consideră că risankizumab este una dintre opțiunile potrivite de tratament (inclusiv ustekinumab), după ce au discutat despre avantajele și dezavantajele tuturor opțiunilor, se va utiliza opțiunea cea mai puțin costisitoare. Se vor lua în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și aranjamentele comerciale.

Inhibitorii TNF-alfa sunt cele mai utilizate tratamente biologice pentru colita ulcerativă moderat-sever activă. Când inhibitorii TNF-alfa nu au efect sau nu pot fi tolerați, una dintre opțiunile de tratament este ustekinumab. Risankizumab acționează într-un mod similar cu ustekinumab și ar fi oferit aceleași populații.

Evidențele din studiile clinice arată că risankizumab este mai eficient decât placebo în tratamentul colitei ulcerative moderat-severe active. Risankizumab nu a fost comparat direct cu ustekinumab într-un studiu clinic în această populație, dar o comparație indirectă sugerează că este la fel de eficient.

O comparație a costurilor sugerează că risankizumab are costuri similare cu ustekinumab. Folosind metodele de comparație pentru costuri ale NICE, risankizumab trebuie doar să fie mai ieftin sau să aibă costuri similare cu un comparator relevant pentru a fi recomandat ca opțiune de tratament. Astfel, **risankizumab este recomandat**.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 2686 din 06 decembrie 2024 prezintă următoarea concluzie: pentru indicația terapeutică „*tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderat-sever activă, care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională sau biologică, au pierdut răspunsul la tratament sau nu au tolerat aceste terapii*”, **risankizumab (Skyrizi®) este acceptat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.

Risankizumab oferă o opțiune terapeutică suplimentară în clasa inhibitorilor interleukinei.

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu risankizumab. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului A24-84, publicat la data de 18 noiembrie 2024, s-a evaluat *existența unui beneficiu suplimentar* al risankizumabului în comparație cu terapia de comparație adecvată (ACT) *la adulți cu colită ulcerativă moderat-sever activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau sunt intoleranți fie la tratamentul convențional, fie la un medicament biologic.*

În cazul pacienților adulți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau sunt intoleranți la tratamentul convențional, **terapia de comparație adecvată** aleasă este reprezentată de un antagonist TNF- α (adalimumab, golimumab sau infliximab) sau vedolizumab, ustekinumab sau ozanimod.

În cazul pacienților adulți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau sunt intoleranți la tratamentul biologic, **terapia de comparație adecvată** aleasă este reprezentată de vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab, filgotinib, ozanimod sau un antagonist TNF- α (adalimumab, golimumab sau infliximab).

În dosarul depus de companie, nu sunt disponibile date adecvate pentru a evalua beneficiul suplimentar al risankizumab în comparație cu ACT la adulții cu colită ulcerativă moderat-sever activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți fie la tratamentul convențional, fie la un agent biologic.

Nu există niciun indiciu de beneficiu suplimentar al risankizumab în comparație cu ACT pentru niciunul din cele două cazuri. Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA emisă la data de 20 februarie 2025 pentru indicația terapeutică: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderat-sever activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia convențională sau la o terapie biologică*”, conform autorizației de punere pe piață din 24 iulie 2024, **nu dovedește un beneficiu suplimentar** al risankizumabului față de terapia de comparație adecvată.

Având în vedere indicația terapeutică au fost distinse 2 grupuri de pacienți iar terapia de comparație adecvată (ACT) a fost determinată de G-BA, astfel:

1. **Adulți cu colită ulcerativă moderat-sever activă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia convențională** - pentru această populație, **terapia de comparație adecvată** poate fi: adalimumab, golimumab, infliximab, ozanimod, ustekinumab sau vedolizumab. Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**
2. **Adulți cu colită ulcerativă moderat-sever activă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia biologică (antagonist TNF- α sau inhibitor de integrină sau inhibitor de interleukină)** - pentru această populație, **terapia de comparație**

adecvată poate fi: adalimumab sau filgotinib sau golimumab sau infliximab sau ozanimod sau tofacitinib sau ustekinumab sau vedolizumab. Nu sunt disponibile date care să permită evaluarea beneficiului suplimentar. **Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

În concluzie, deoarece nu există studii relevante disponibile pentru evaluarea beneficiilor, nu există indicii despre un beneficiu suplimentar al risankizumabului comparativ cu terapiile de comparație adecvată (ACT). Prin urmare, **un beneficiu suplimentar nu este dovedit.**

Studiul clinic – derulat pe teritoriul României

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizația și raportul final, care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic al medicamentului cu DCI RISANKIZUMABUM pentru indicația terapeutică: *“Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică”.*

Studiul clinic cu numărul de identificare EudraCT 2016-004677-40 (NCT03398148) este un studiu de fază 2b/3 multicentric, cu numele: **„A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Risankizumab in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Failed Prior Biologic Therapy (Un studiu de inducție multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo pentru evaluarea eficacității și siguranței risankizumab la subiecți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă care au eșuat terapiei biologice anterioare)”.**

Acest studiu, având autorizația de studiu clinic aprobată și înregistrată la ANMDMR cu numărul 2208,7717E/19.07.2019, a fost derulat și în România pe un număr de 15 pacienți în următoarele instituții medicale:

- SC Centrul Medical Țuculanu SRL, Cabinet Specialitate Gastroenterologie, Timișoara,
- SC Cabinet Particular Policlinic Algomed SRL, Cabinet Specialitate Gastroenterologie, Timișoara,
- Institutul Clinic Fundeni, Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Secția de Gastroenterologie II, București.

În total, studiul s-a desfășurat în aproximativ 400 de centre din întreaga lume și a înrolat 1.558 de pacienți. Studiul cuprinde, de fapt, două sub-studii iar obiectivele acestora sunt următoarele:

Obiectivul sub-studiului 1 (de inducție, de faza 2b) este reprezentat de caracterizarea eficacității, siguranței și proprietăților farmacocinetice ale risankizumabului ca tratament de inducție la subiecții cu colita ulcerativă activă moderată până la severă și identificarea dozei de inducție adecvate a risankizumab pentru evaluare ulterioară în sub-studiul 2 (de inducție, de faza 3).

Obiectivul sub-studiului 2 (de inducție, de faza 3) este evaluarea eficacității și siguranței risankizumab comparativ cu placebo în inducerea remisiunii clinice la subiecții cu colita ulcerativă activă moderată până la severă.

De asemenea, ambele sub-studii au inclus perioadele 1 și 2, astfel:

- S1P1: 12 săptămâni – Dublu-orb și cu administrare deschisă;
- S1P2: 12 săptămâni pentru non-responderii clinici din S1P1;
- S2P1: 12 săptămâni;
- S2P2: 12 săptămâni pentru non-responderii clinici din S2P1.

Acest studiu de faza 2b/3 are un design unitar din punct de vedere operațional fiind alcătuit din două sub-studii. Scopul acestui design este acela de a face o tranziție directă de la studiul de inducție de faza 2b la studiul de inducție de faza 3 fără o pauză în înrolare. Sub-studiul 1 are design-ul unui studiu de faza 2b de stabilire a dozei pentru evaluarea eficacității, siguranței și farmacocineticii risankizumabului ca tratament de inducție pentru identificarea dozei de inducție adecvate a risankizumab care va fi evaluată ulterior în sub-studiul 2.

Un Comitet Independent de Monitorizare a Datelor (DMC) va evalua toate semnalele potențiale de siguranță și va avea acces nerestricționat la alocarea tratamentului. DMC va analiza datele de siguranță neascunse la nivel de cohortă, la intervale de cel puțin 6 luni pe parcursul studiului.

Comitetul de adjudecare cardiacă (CAC) și comitetul de adjudecare a anafilaxiei (AAC) au evaluat datele ascunse, în timp ce DMC a analizat datele în mod neascuns. Evenimentele adjudecate neascunse cardio-cerebrovasculare și reacțiile anafilactice au fost prezentate periodic către DMC pentru revizuire. Comunicările de la DMC către echipele de studiu nu au conținut informații care să poată dezvălui alocarea tratamentului participanților.

Datele finale ale studiului au fost publicate pe data de 11 mai 2023.

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

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Abbvie SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RISANKIZUMABUM și cu DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș, Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș, pentru indicația terapeutică: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 8 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Danemarca, Estonia, Germania, Irlanda, Marea Britanie, Olanda și Spania.

4. COSTURILE TERAPIEI

Având în vedere următoarele definiții, conform OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

Anexa 1, art.1, lit.c:

“c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de

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

Anexa 2, secțiunea I, lit.A, punctul 23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”;

solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul **inovativ** cu DC RINVOQ (DCI UPADACITINIBUM). Acesta **corespunde** criteriilor de alegere a comparatorului.

Conform OMS nr. 564/499/2021 actualizat, **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K):**

BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ, este următorul:

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

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

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

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

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă

biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la *C. difficile*, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn formă fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului).
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii).

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia.

Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

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

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

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

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

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare.

Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

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

2. Boala Crohn (BC)

a. **Corticosteroizii:** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe. Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

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

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

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

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

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab - boală Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original), tofacitinib, upadacitinib:

1. Boala Crohn:

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

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

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

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

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

2. Colita ulcerativă

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

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

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

NOTĂ

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

- Vedolizumab se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la severe active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional

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

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

- **Upadacitinib se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.**

A. Tratamentul de inducție:

• **Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:**

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
- copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare - săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• **Infliximab - original și biosimilar**

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

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

• **Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.
- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- **Ustekinumab** - boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

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

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

• **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000/mm³, valoarea Hb < 9g/dl

• **Upadacitinib**

- **Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.**

- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.

- Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.

- La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

- Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:

o cu vârsta de 65 de ani și peste;

o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);

o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

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

• Switch-ul la și de la infliximab subcutanat

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

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

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

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

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

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

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

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

- La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.

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

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

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

• **Ustekinumab** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

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

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

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

• **Tofacitinib**

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

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

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

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

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

Nota bene!

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

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

• **Upadacitinib**

- Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient: -

o doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

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

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

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

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

Evaluarea răspunsului la upadacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

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

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (disparația simptomelor clinice) clinico-biologică (disparația simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii

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

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

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

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

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

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

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm medicamentul **inovativ** cu **DC RINVOQ (DCI UPADACITINIBUM)** comparator pentru calculul costurilor terapiei.

Calculul costurilor terapiei cu DC RINVOQ comprimate cu eliberare prelungită

Colită ulcerativă

RINVOQ este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

Conform RCP:

Inducție

Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată o dată pe zi, timp de 8 săptămâni. La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, pentru o perioadă de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

Întreținere

Doza de întreținere recomandată pentru upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

- doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
- La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă efecă.

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă conform standardului de îngrijire medicală.

Prețul conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 322/14.04.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	RINVOQ 15 mg - Cutie cu blist. calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 compr. cu elib. prel. (2 ani)	RINVOQ 30 mg - Cutie cu blist. calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 compr. cu elib. prel.	RINVOQ 45 mg - Cutie cu blist. calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 compr. cu elib. prel. (2 ani)
Concentrație	15 mg	30 mg	45 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	3.119,58	5.668,23	8.639,36
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	111,41	202,43	308,54

Cost terapie per pacient

	RINVOQ comprimate cu eliberare prelungită			
Cost terapie anul 1 inducție	7 x 8 x 308,54 = 17.278,24 lei		7 x 16 x 308,54 = 34.556,48 lei	
Cost terapie anul 1 întreținere	309 x 111,41 = 34.425,69 lei	309 x 202,43 = 62.550,87 lei	253 x 111,41 = 28.186,73 lei	253 x 202,43 = 51.214,79 lei
Cost terapie anul 2 – 3	2 x 365 x 111,41 = 81.329,3 lei	2 x 365 x 202,43 = 147.773,9 lei	2 x 365 x 111,41 = 81.329,3 lei	2 x 365 x 202,43 = 147.773,9 lei
Cost terapie/ 3 ani	133.033,23 lei	227.603,01 lei	144.072,51 lei	233.545,17 lei

Calculul costurilor terapiei cu DC SKYRIZI

Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

Conform RCP:

Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8. Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:

- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24.

Pentru dozele schemei de administrare intravenoase inițiale, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Doze omise

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. După aceea, tratamentul trebuie continuat conform programului obișnuit de administrare.

Prețul conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 20790/10.09.2024 și conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 322/14.04.2025, este următorul:

Mărimea ambalajului	Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș - Cutie cu 1 cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului	Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă - Cutie cu un flacon x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (24 luni)	SKYRIZI 360 mg soluție injectabilă în cartuș - Cutie cu un cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului (24 luni)
Concentrație	150 mg/ml	60 mg/ml	150 mg/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	21.629,22	10.230,2	10.230,2
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	21.629,22	10.230,2	10.230,2

Cost terapie per pacient

	SKYRIZI	
Cost terapie anul 1 inducție	2 x 3 x 10.230,2 = 61.381,2 lei	
Cost terapie anul 1 întreținere	5 x 21.629,22 = 108.146,1 lei	5 x 10.230,2 = 108.146,1 lei
Cost terapie anul 2 – 3	14 x 21.629,22 = 302.809,08 lei	14 x 10.230,2 = 143.222,8 lei
Cost terapie/ 3 ani	472.336,38 lei	312.750,1 lei

Analiză impact bugetar

	Cost terapie SKYRIZI/ 3 ani	Cost terapie RINVOQ/ 3 ani	% costuri față de comparator
Cazul 1	472.336,38 lei	133.033,23 lei	255,05%
Cazul 2	312.750,1 lei	133.033,23 lei	135,09%
Cazul 3	472.336,38 lei	227.603,01 lei	107,52%
Cazul 4	312.750,1 lei	227.603,01 lei	37,41%
Cazul 5	472.336,38 lei	144.072,51 lei	227,84%
Cazul 6	312.750,1 lei	233.545,17 lei	33,91%

La data prezentei evaluări, calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Skyrizi **generează între 33,91% - 255,05% costuri** față de comparator, per pacient, pe baza dozelor recomandate conform RCP, respectiv **un impact bugetar pozitiv**.

5. PUNCTAJ

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

Criterii de evaluare	Punctaj
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	65

6. CONCLUZII

- Colita ulcerativă este o afecțiune inflamatorie idiopatică a colonului, caracterizată prin friabilitate difuză și eroziuni superficiale ale peretelui colonic, asociate cu sângerare. Este cea mai frecventă formă de boală inflamatorie intestinală la nivel mondial. Caracteristic, inflamația este limitată la mucoasa și submucoasa colonului.
- Simptomele includ diaree, sângerare rectală, dureri abdominale și urgența defecației. Colita ulcerativă are un parcurs recidivant-remisiv, ceea ce înseamnă că mulți pacienți prezintă episoade intermitente de exacerbare a bolii, alternate cu perioade de remisiune.

- Colita ulcerativă are o incidență de 9 până la 20 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. Prevalența sa este de 156 până la 291 de cazuri la 100.000 de persoane pe an.
- Deciziile terapeutice în colita ulcerativă sunt clasificate în două categorii: inducerea remisiunii și menținerea remisiunii, având ca obiectiv obținerea și menținerea unei remisiuni fără corticosteroizi. Scopurile tratamentului în colita ulcerativă includ inducerea remisiunii (de obicei într-un interval de 6 până la 12 săptămâni) și menținerea remisiunii pe termen lung (evaluată în cadrul studiilor clinice pe o durată de 52 de săptămâni de tratament continuu).
- Aproximativ 40% până la 50% dintre pacienții cu colită ulcerativă moderat-severă nu răspund la tratamentul cu terapii biologice sau molecule mici în primul an de tratament. Prin urmare, există o necesitate medicală clară pentru opțiuni terapeutice suplimentare în colita ulcerativă, adresate pacienților cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapiile convenționale și biologice.
- SKYRIZI (risankizumabum), un anticorp monoclonal umanizat tip imunoglobulină G1 (IgG1), poate fi considerat un plus pentru opțiunile de terapie privind tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI RISANKIZUMABUM** și cu **DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș, Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș**, pentru indicația terapeutică: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică*”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI RISANKIZUMABUM** și cu **DC: Skyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș, Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș**, pentru indicația terapeutică: „*Skyrizi este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Skyrizi (*Skyrizi*, INN-Risankizumab)
2. EPAR Skyrizi (*Skyrizi*, INN-risankizumab)
3. NICE GUIDANCE (*Risankizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis*)
4. SMC ADVICE 2686 (*risankizumab-skyrizi-abb-final-dec-2024-for-website.pdf*)
5. Decizie IQWiG (A24-84 - *Risankizumab - Extract of dossier assessment - Version 1.0*)
6. Decizie G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1120/#english>)
7. Ghiduri ECCO (<https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science.html>)
8. [jjab178.pdf](#)
9. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/ulcerative-colitis>
10. <https://www.nhs.uk/conditions/ulcerative-colitis/>
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>

Raport finalizat in data de: 22.04.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU