



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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți*

Data depunerii dosarului

18.08.2025

Număr dosar

57371

PUNCTAJ: 85

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: UPADACITINIBUM

1.2. DC: RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

1.3. Cod ATC: L04AA44

1.4. Data eliberării APP: 16 decembrie 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, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat cu eliberare prelungită
Concentrația	15 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 compr. cu elib. prel.

1.8. Preț conform O.M.S nr. 5994/2024 actualizat, Publicat în M.Of. nr. 1.086/25.11.2025.

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe UT (lei)
RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită	2972,24 lei	106,15 lei

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP:

Arterită cu celule gigante

RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți.

Doze și mod de administrare

Doze

Arterită cu celule gigante

Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat. Upadacitinib nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute.

Având în vedere natura cronică a arteritei cu celule gigante, upadacitinib 15 mg o dată pe zi poate fi continuat ca monoterapie după întreruperea administrării de corticosteroizi. Continuarea tratamentului peste durata de 52 de săptămâni trebuie ghidată de activitatea bolii, recomandarea medicului și alegerea pacientului.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate în utilizarea upadacitinib la subiecții cu insuficiență renală severă. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, așa cum se descrie în tabelul 1. Nu a fost studiată utilizarea upadacitinib la subiecți cu boală renală în stadiu final și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea sa la acești pacienți.

Tabelul nr. 1 Doza recomandată în caz de insuficiență renală severă^a

Indicație terapeutică	Doza recomandată pentru administrare o dată pe zi
Poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică, spondiloartrită axială, arterită cu celule gigante , dermatită atopică	15 mg
^a rata estimată a filtrării glomerulare (eGFR) între 15 și < 30 ml/min/1,73 m ²	

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

RINVOQ nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de arterită cu celule gigante.

Mod de administrare

RINVOQ se utilizează pe cale orală o dată pe zi, cu sau fără alimente și poate fi luat în orice moment al zilei. Comprimatele trebuie înghițite întregi, fără a fi divizate, zdrobite sau mestecate, pentru a asigura administrarea corectă a întregii doze.

Mecanism de acțiune

Upadacitinib este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazei Janus (JAK). JAK sunt enzime intracelulare care transmit semnalele mediate de citokine sau factori de creștere, semnale implicate într-o gamă largă de procese celulare, inclusiv răspunsurile inflamatorii, hematopoieza și supravegherea imună. Familia enzimelor JAK include patru membri, JAK1, JAK2, JAK3 și TYK2, care acționează în perechi pentru a fosforila și activa transductori de semnal și activatori ai transcripției (TSAT). Această fosforilare, la rândul său, modulează expresia genelor și funcția celulară. JAK1 este important în semnalele citokinelor inflamatorii, în timp ce JAK2 este important în procesul de maturare al globulelor roșii, iar semnalele JAK3 joacă un rol în supravegherea imunității și a funcției limfocitare.

În testele celulare umane, upadacitinib inhibă preferențial semnalizarea de către JAK1 sau JAK1/3 cu selectivitate funcțională asupra receptorilor de citokine care semnalizează prin perechi de JAK2.

Citokinele IL-6 și IFN- γ SUNT implicate în mod semnificativ în patogeneza ACG. Upadacitinib, inhibitor oral și selectiv al JAK, aprobat pentru tratamentul multiplelor boli inflamatorii, este un inhibitor puternic al citokinelor dependente de JAK, IL-6 și IFN- γ , și are potențialul de a trata ACG.

PRECIZĂRI SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania AbbVie SRL, a solicitat evaluarea documentației depuse pentru medicamentul RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația: *RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4: „**Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**” din OMS nr. 861/2014 actualizat.

În cadrul documentației, compania Abbvie SRL a depus autorizația de studii clinice și raportul final care dovedesc derularea pe teritoriul României a studiului clinic “A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects with Giant Cell Arteritis”, (Protocol nr. M16-852, EudraCT: 2017-003978-13).

Studiul s-a desfășurat în 4 centre din țară: Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca, Spitalul Clinic “Sf. Maria” București, Spitalul Clinic Colentina, București, Cabinet Medical Dr. Avram S.R.L, Timișoara.

Arterita cu celule gigante

Arterita cu celule gigante (ACG), cunoscută și sub denumirea de arterită temporală, este o vasculită sistemică a vaselor mari, care afectează cu o predilecție ramurile craniene ale aortei. Boala este mai frecventă la femei, înregistrându-se un raport de aproximativ 3:1 față de bărbați și apare aproape exclusiv la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. Evoluția bolii se caracterizează printr-un debut relativ brusc, urmat de o inflamație vasculară și sistemică cronică.

Datele dintr-o meta-analiză din anul 2021 arată o prevalență a ACG de 51,7 cazuri la 100.000 de persoane cu vârsta peste 50 de ani. În Europa, prevalența a variat între 12 și 127 la 100.000 de persoane cu vârsta de 50 de ani și peste.

Simptomele tipice ale arteritei cu celule gigante includ manifestări legate de ischemia vasculară, cum ar fi cefaleea temporală, claudicația mandibulară, tulburările oculare și accidentul vascular cerebral.

Simptomele oculare apar la până la 30% dintre pacienții cu ACG și pot include diplopie sau pierderea vederii, 15% dintre pacienți manifestând o pierdere permanentă unilaterală sau bilaterală a vederii. Există o suprapunere semnificativă între ACG și polimialgia reumatică (PMR), aproximativ 50% dintre pacienții cu ACG fiind diagnosticați și cu polimialgie reumatică.

În conformitate cu ghidurile clinice (de exemplu, actualizarea din 2018 a recomandărilor EULAR pentru managementul vasculitelor care afectează vasele mari), diagnosticul de arterită cu celule gigante este suspectat pe baza simptomelor tipice, a valorilor crescute ale vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) și ale proteinei C reactive (CRP), și este confirmat prin metode imagistice sau histologice (biopsia arterei temporale).

Management

În prezent, corticosteroizii reprezintă tratamentul de bază pentru arterita cu celule gigante. Tratamentul începe cu doze mari de corticosteroizi, urmat de o perioadă prelungită de reducere treptată a dozei. În timpul acestei faze de scădere a dozelor, între 50% și 80% dintre pacienții cu arterită cu celule gigante prezintă o recidivă a bolii.

Tocilizumabul a fost aprobat în Uniunea Europeană în anul 2017 pentru tratamentul adulților cu arterită cu celule gigante. Tocilizumabul se administrează subcutanat, în asociere cu o reducere treptată a dozei de corticosteroid.

În ciuda terapiilor disponibile, există în continuare o nevoie de terapii suplimentare pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienții adulți. Până la aprobarea medicamentului RINVOQ sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, nu existau terapii orale țintite pentru tratamentul arteritei cu celule gigante, pacienții preferând aceste forme orale în detrimentul celor injectabile.

Prin Decizia de punere în aplicare a comisiei nr. C(2025)2219 final/04.04.2025, de modificare a autorizației de comercializare a „RINVOQ - upadacitinib”, medicament de uz uman, acordată prin Decizia C(2019)9315 final/16.12.2019, a fost extinsă indicația terapeutică a medicamentului Rinvoq pentru a include tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienții adulți, pe baza rezultatelor finale ale studiului M16-852, studiu global de fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța upadacitinibului la pacienții adulți cu arterită cu celule gigante.

Studiul SELECT-ACG

Eficacitatea și siguranța upadacitinib administrat în doză de 15 mg o dată pe zi au fost evaluate în cadrul SELECT-ACG, un studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, la pacienți cu vârsta de 50 de ani și peste, cu arterită cu celule gigante cu debut nou sau recidivantă. SELECT-ACG a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni în care 428 pacienți au fost randomizați într-un raport 2:1:1 și au primit o doză de upadacitinib 15 mg, upadacitinib 7,5 mg sau placebo o dată pe zi. Toți pacienții au primit tratament de fond cu corticosteroizi (prednison sau prednisolon). Grupurile tratate cu upadacitinib au urmat o schemă pre-specificată de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat, care a urmărit atingerea unei doze de 0 mg la 26 de săptămâni; grupul care a primit placebo a urmat o schemă de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat, care a urmărit atingerea unei doze de 0 mg la 52 de săptămâni. Obiectivul primar a fost procentul de pacienți care au obținut o remisiune susținută la săptămâna 52, definită prin absența semnelor și simptomelor de arterită cu celule gigante de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, și aderența la schema de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat definită în protocol. Pacienții care au întrerupt prematur tratamentul de studiu (upadacitinib sau placebo) sau care au avut o evaluare lipsă, au fost clasificați ca non-respondenți. Studiul a inclus o extensie de 52 de săptămâni pentru o durată totală a studiului de până la 2 ani.

Răspunsul clinic

Tratamentul cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni a demonstrat superioritate în atingerea remisiunii susținute fără corticosteroizi la săptămâna 52, comparativ cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni (tabelul 2). Rezultatele pentru fiecare componentă a remisiunii susținute și remisiunea completă susținută la săptămâna 52 au fost în concordanță cu cele ale obiectivelor compuse. Pentru remisiunea susținută la săptămâna 52 (obiectivul primar), un procent similar de pacienți din fiecare braț de tratament au fost clasificați ca non-respondenți din cauza întreruperii premature a tratamentului de studiu (placebo: 19,6%; upadacitinib 15 mg: 20,1%) sau din cauza unei evaluări lipsă (placebo: 0,9%; upadacitinib 15 mg: 0,5%).

Efectele tratamentului în subgrupuri (sex, vârstă, rasă, utilizare anterioară a unui inhibitor de interleukină 6, arterită cu celule gigante cu debut nou sau recidivantă, tratament de întreținere cu corticosteroizi și arterită cu celule gigante cu sau fără polimialgie reumatică) au fost în concordanță cu rezultatele din populația generală a studiului.

O proporție semnificativ mai mică de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni a avut cel puțin un episod acut de arterită cu celule gigante, comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni până la săptămâna 52. În plus, riscul de apariție a episoadelor acute în brațul tratat cu upadacitinib a fost semnificativ mai mic decât în brațul cu placebo, conform măsurătorilor timpului până la primul episod acut, până la săptămâna 52 (tabelul 2).

Tabelul nr. 2 Răspunsul clinic în studiul SELECT-ACG

Grupul de tratament	PBO + corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 săptămâni N = 112	UPA 15 mg + corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 săptămâni N = 209	Diferență de tratament (ÎI 95%)
Remisiune susținută la săptămâna 52 ^a	29,0%	46,4%	17,1% ^e (6,3, 27,8)
Remisiune completă susținută la săptămâna 52 ^b	16,1%	37,1%	20,7% ^f (11,3, 30,2)
Remisiune completă la săptămâna 52 ^c	19,6%	50,2%	30,3% ^f (20,4, 40,2)
Remisiune completă la săptămâna 24 ^c	36,1%	57,2%	20,8% ^f (9,7, 31,9)
Timpul până la primul episod acut de ACG până la săptămâna 52 ^d			0,57 ^{e,g} (0,399, 0,826)

Pacienți cu unul sau mai multe episoade acute de ACG până la săptămâna 52^d	55,6%	34,3%	0,47 ^{e,h} (0,29, 0,74)
--	-------	-------	-------------------------------------

Abrevieri: VSH = viteza de sedimentare a hematiilor; ACG = arterită cu celule gigante; PCR_s = proteina C reactivă cu sensibilitate înaltă; PBO = placebo; UPA = upadacitinib

^a Remisiunea susținută este definită prin obținerea atât a absenței semnelor și simptomelor ACG de la săptămâna 12 până la săptămâna 52 cât și a aderenței la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.

^b Remisiunea completă susținută este definită prin obținerea absenței semnelor și simptomelor ACG de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, normalizarea VSH (până la ≤ 30 mm/oră; dacă VSH > 30 mm/oră și creșterea nu se poate atribui ACG, acest criteriu poate fi încă îndeplinit) de la săptămâna 12 până la săptămâna 52, normalizarea PCR_s până la < 1 mg/dl fără creștere până la ≥ 1 mg/dl (la 2 vizite consecutive) de la săptămâna 12 până la săptămâna 52 și aderența la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.

^c Remisiunea completă este definită prin obținerea absenței semnelor și simptomelor ACG, normalizarea VSH (până la ≤ 30 mm/oră; dacă VSH > 30 mm/oră și creșterea nu se poate atribui ACG, acest criteriu poate fi încă îndeplinit), normalizarea PCR_s până la < 1 mg/dl și aderența la schema de tratament definită în protocol cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat.

^d Un episod acut de ACG se definește ca un eveniment care reprezintă o recurență a semnelor și simptomelor de ACG sau o valoare măsurată a VSH > 30 mm/oră (care poate fi atribuită ACG) și care necesită o creștere a dozei de corticosteroizi, și este luat în considerare doar după ce sunt îndeplinite toate cele 3 criterii următoare: absența recurenței semnelor și simptomelor ACG, normalizarea VSH și nicio creștere a dozei de corticosteroizi. Subiecții a căror evaluare nu îndeplinește toate cele 3 criterii se consideră ca având un episod acut de ACG la momentul inițial. Tipul până la primul episod acut de ACG este calculat de la momentul îndeplinirii tuturor celor 3 criterii de mai sus. Subiecții care îndeplinesc toate cele 3 criterii d.

^e $p \leq 0,01$

^f $p \leq 0,001$

^g Risc relativ

^h Probabilitate relativă

Doza cumulativă de corticosteroizi

Dintre pacienții care au finalizat 52 de săptămâni de urmărire, expunerea cumulativă la corticosteroizi la săptămâna 52 a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni față de placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni (mediană de 1 615 mg față de 2 882 mg). Compararea între doza cumulativă de corticosteroizi din brațul tratat cu upadacitinib și brațul cu placebo este afectată de regimurile diferite pre-specificate ale schemelor de tratament cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat din brațul tratat cu upadacitinib față de brațul cu placebo.

Rezultate corelate cu starea de sănătate

Fatigabilitatea a fost evaluată folosind scorul FACIT privind fatigabilitatea. Pacienții tratați cu upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial față de cei tratați cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, în ceea ce privește scorul FACIT privind fatigabilitatea, la săptămâna 52 (4,0, IÎ 95%: 1,33, 6,76).

Calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate a fost evaluată folosind SF-36. Pacienții care au primit upadacitinib 15 mg și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 26 de săptămâni au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare față de momentul inițial, față de cei tratați cu placebo și corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat pe parcursul a 52 de săptămâni, în ceea ce privește scorul pentru Sumarul componentei fizice din SF 36, la săptămâna 52 (3,75, Î 95%: 1,39, 6,11).

Reacții adverse

Tabelul nr. 3

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții de tract respirator superior (ITRS) ^a	Bronșită ^{a,b} Herpes zoster ^a Herpes simplex ^a Foliculită Gripă Infecție a tractului urinar Pneumonie ^{a,h}	Candidoză orală Diverticulită Sepsis
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Cancer de piele de tip non-melanom ^f	
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie ^a Neutropenie ^a Limfopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar		Urticarie ^{c,g}	Reacții de hipersensibilitate grave ^{a,e}
Tulburări metabolice și de nutriție		Hipercolesterolemie ^{a,b} Hiperlipidemie ^{a,b}	Hipertrigliceridemie
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee ^{a,j} Amețeli	
Tulburări acustice și vestibulare		Vertij ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse	
Tulburări gastrointestinale		Dureri abdominale ^a Greață	Perforații gastrointestinale ⁱ
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee ^{a,c,d,g}	Erupții cutanate tranzitorii ^a	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală Pirexie Edem periferic ^{a,k}	
Investigații diagnostice		Creștere a CPK sanguine Creștere a ALT ^b Creștere a AST ^b Creștere ponderală ^g	

^a Prezentat ca termen grupat

^b În studiile pentru indicația dermatită atopică, bronșita, hipercolesterolemia, hiperlipidemia și creșterea valorilor serice ale ALT

și AST au fost mai puțin frecvente.

^c În studiile pentru indicațiile de boli reumatologice, acneea a fost frecventă și urticaria a fost mai puțin frecventă.

^d În studiile pentru indicația colită ulcerativă, frecvența de apariție a acneei a fost frecventă.

^e Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv reacții anafilactice și angioedem.

^f Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind sub formă de carcinom bazocelular și carcinom cutanat cu celule scuamoase.

^g În studiile pentru indicația boală Crohn, frecvența de apariție a acneei a fost frecventă iar urticaria și creșterea ponderală au fost mai puțin frecvente.

^h Pneumonia a fost frecventă în boala Crohn și mai puțin frecventă în alte indicații.

ⁱ Frecvența este bazată pe studiile clinice în boala Crohn.

^j Cefaleea a fost foarte frecventă în cadrul studiului privind arterita cu celule gigante.

^k Frecvența este bazată pe studiul privind arterita cu celule gigante.

În ansamblu, profilul de siguranță observat la pacienții cu arterită cu celule gigante tratați cu upadacitinib 15 mg a fost, în general, în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru upadacitinib.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

La data prezentei evaluări, pe website-urile NICE și SMC nu sunt publicate rapoarte de evaluare pentru medicamentul RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația *RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți*.

HAS - Haute Autorité de Santé

La data de 22 Octombrie 2025, Comisia de Transparență, a acordat un aviz favorabil pentru rambursare pentru medicamentul RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită, dacă medicamentul este utilizat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante, în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat, la pacienții adulți care au nevoie să reducă doza de cortizon și nu au alte alternative terapeutice adecvate (inclusiv tocilizumab), dacă pacientul se află în una din următoarele situații:

- în cazuri de dependență de corticosteroizi, necesitând o doză $\geq 7,5$ mg/zi de prednison care duce la recidive repetate,

- când este necesară o reducere rapidă și precoce a terapiei cu corticosteroizi din cauza intoleranței la corticosteroizi sau a comorbidităților severe (diabet complicat necontrolat, tulburări severe de dispoziție și psihice, osteoporoză severă cu fracturi, hipertensiune arterială severă necontrolată).

În prezent, datele disponibile nu permit plasarea medicamentului RINVOQ (upadacitinib) la același nivel cu tocilizumab (ROACTEMRA și biosimilarele) în ceea ce privește eficacitatea și tolerabilitatea, deoarece nu există date comparative solide. Având în vedere profilul de siguranță cunoscut al inhibitorilor JAK, tocilizumab rămâne de preferat. De asemenea, RCP-ul RINVOQ precizează că upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:

- cu vârsta de 65 de ani și peste;

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

- cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie).

Datorită naturii cronice a arteritei cu celule gigante, upadacitinib 15 mg administrat o dată pe zi poate fi continuat în monoterapie după oprirea corticosteroizilor. Tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, de avizul medicului și de alegerea pacientului. Upadacitinib nu trebuie însă utilizat în monoterapie pentru tratamentul recăderilor acute.

Până în prezent, nu există experiență privind utilizarea RINVOQ pe o durată de peste 2 ani pentru tratamentul arteritei cu celule gigante.

În aceste cazuri prezentate, beneficiul terapeutic acordat este moderat.

Pentru toate celelalte situații prevăzute în autorizația de punere pe piață, se acordă aviz nefavorabil pentru rambursare. În această situație, beneficiul terapeutic este insuficient.

IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Concluzia raportului de evaluare nr. A25-66/12.08.2025 a fost că beneficiul adițional al terapiei cu upadacitinib față de terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 nu este dovedit.

Terapia de comparație adecvată este reprezentată de:

- Tratament cu glucocorticoizi sistemici, în cazul adulților cu arterită cu celule gigante eligibili pentru un tratament exclusiv cu glucocorticoizi.

- Tratament cu glucocorticoizi sistemici în combinație cu tocilizumab, în cazul adulților cu arterită cu celule gigante, pentru care un tratament exclusiv cu glucocorticoizi nu este posibil.

G-BA - Gemeinsamer Bundesausschuss

Conform deciziei din 6 Noiembrie 2025, beneficiul adițional al terapiei cu upadacitinib față de terapia de comparație adecvată, reprezentată de terapia cu glucocorticoizii sistemici, pentru adulții cu arterită cu celule gigante care sunt eligibili pentru monoterapie cu glucocorticoizi, este minor. În cazul adulților cu arterită cu celule gigante, care nu sunt eligibili pentru monoterapie cu glucocorticoizi, beneficiul adițional al terapiei cu upadacitinib față de terapia de comparație adecvată, reprezentată de terapia cu glucocorticoizi sistemici în asociere cu tocilizumab, nu a fost dovedit.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Rinvoq este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **3 state membre** ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Germania, Luxemburg

4. COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul propus de compania Abbvie SRL pentru calculul costurilor terapiei este reprezentat de DCI Tocilizumabum (concentrația 162 mg, DC RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută), inclus necondiționat în HG nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei 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, în SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice).

DCI Tocilizumabum (concentrația 162 mg) este inclus în OMS/CNAS nr.564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 338 cod (L04AC07): DCI TOCILIZUMABUM (concentrația 162 mg)*)

*) Introdus prin O. nr. 689/157/2023 de la data de 16 martie 2023.

I. Indicația terapeutică:

Arterita cu celule gigante (ACG)

II. Criterii de includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Diagnostic confirmat de arterita cu celule gigante

- Forme active de boală, definite prin prezenta semnelor sau simptomelor de ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR $\geq$ limita superioară a valorilor normale conform recomandărilor EULAR, pentru identificarea formelor active de boală, se recomandă urmărirea parametrilor clinici (semne și simptome) și paraclinici (nivelurile serice de VSH și CRP)

• Simptome (de exemplu):

- debut nou de cefalee localizată persistentă

- simptome constituționale (de ex. scădere ponderală > 2 kg, febră joasă, oboseală, transpirații nocturne)

- claudicație de mandibulă și/sau limbă

- simptome vizuale acute, precum: amauroză fugace, scăderea acuității vizuale, diplopie

- simptome de polimialgie reumatică

- claudicație de membre

• Semne (de exemplu):

- sensibilitate și/sau îngroșarea arterelor temporale superficiale cu/fără reducerea pulsațiilor

- sensibilitatea scalpului

- scăderea pulsului/TA la nivelul membrelor superioare

- modificări patologice la examinarea oftalmologică, inclusiv neuropatie optică ischemică anterioară, pareză/paralizie de nerv oculomotor, ocluzie de arteră centrală a retinei;

- Pacienți adulți.

2. Criterii de excludere:

- ACG tratată anterior cu Tocilizumab (162 mg), la care pacientul nu a răspuns

- Pacienții cu valori inițiale ale ALT sau AST > 5 x LSN.

- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament

- Pierderea calității de asigurat

III. Tratament: doză/mod de administrare/perioada de tratament/ajustare doze:

Tocilizumab, 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, administrată subcutanat, o dată pe săptămână.

Tratamentul se inițiază în asociere cu glucocorticoizi în dozele considerate adecvate de medicul curant și care sunt scăzute treptat și apoi întrerupte, de regulă în primele 26 săptămâni de la inițierea terapiei, funcție de evoluția clinică. Este permisă utilizarea asociată a altor imunosupresoare, de exemplu metotrexat, funcție de situația clinică

Tocilizumab 162 mg poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Schema uzuala de tratament durează 52 săptămâni, după care continuarea terapiei se face doar în cazul persistenței activității bolii, la decizia medicului curant.

Tratamentul cu Tocilizumab 162 mg se poate relua după întrerupere, în cazul acutizării bolii, definită ca:

- recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau

- PCR $\geq$ limita superioară a valorilor normale.

Tocilizumab nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute, reluarea tratamentului cu Tocilizumab 162 mg făcându-se de obicei în asociere cu glucocorticoizi.

Ajustarea dozelor în urma rezultatelor anormale ale testelor de laborator.

Valori anormale ale enzimelor hepatice:

Valori de laborator	Acțiune
> 1 până 3 x față de limita superioară a valorilor normale (LSN)	Se modifică doza de DMARD administrată concomitent (PR) sau de medicamente imunomodulatoare (ACG), dacă este cazul.
	Pentru creșteri persistente în acest interval, se reduce frecvența de administrare a dozei de RoActemra la interval de 2 săptămâni sau se întrerupe administrarea RoActemra până la normalizarea valorilor alaninaminotransferazei (ALT) sau aspartataminotransferazei (AST).
	Se reîncepe administrarea injecției la interval de o săptămână sau la 2 săptămâni, după cum este adecvat clinic.
> 3 până la 5 x LSN	Se întrerupe administrarea de RoActemra, până când valoarea scade la < 3 x LSN și se urmează recomandările de mai sus pentru valori > până la 3 x LSN.
	Pentru creșteri persistente > 3 x LSN (confirmate prin testări repetate, vezi pct. 4.4), tratamentul cu RoActemra se oprește.
> 5 x față de LSN	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului absolut de neutrofile (NAN):

Valori de laborator (celule $\times 10^9/l$)	Acțiune
NAN > 1	Menținerea dozei
NAN între 0,5 și 1	Se întrerupe administrarea de RoActemra.
	Când valorile NAN cresc > 1 $\times 10^9/l$, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2

	săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției până la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
NAN < 0,5	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

Valori scăzute ale numărului de trombocite:

Valori de laborator (celule x 10 ³ /μl)	Acțiune
50 până la 100	Se întrerupe administrarea de RoActemra. Când valorile numărului de trombocite sunt > 100 x 10 ³ /μl, se reîncepe administrarea RoActemra la interval de 2 săptămâni și se crește frecvența de administrare a injecției la o săptămână, dacă este adecvat clinic.
< 50	Tratamentul cu RoActemra se oprește.

IV. Contraindicații/Precauții:

- Alergie severă sau intoleranță la Tocilizumab
- Nu este recomandată administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale numărului absolut de neutrofile sub 2 x 10⁹/l.
- Infecții active, severe: în cazul apariției în timpul terapiei cu Tocilizumab tratamentul se întrerupe temporar, până la vindecarea infecției.
- Medicii trebuie să fie precauți când au în vedere administrarea Tocilizumab la pacienții cu antecedente de infecții recurente sau cronice sau cu afecțiuni asociate (de exemplu diverticulită, diabet zaharat și boală pulmonară interstițială), care îi pot predispune la infecții.
- Se va acorda o atenție deosebită atunci când se ia în considerare administrarea Tocilizumab la pacienții cu valori ale ALT sau AST > 1,5 x LSN.
- Funcția renală trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu insuficiența renală moderată până la severă
- Sarcina și alăptare
- Vaccinurile vii și vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu Tocilizumab deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.
- Trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de ulcerare intestinală sau diverticulită.
- Toți pacienții trebuie testați pentru infecția TBC latentă înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab. Pacienții cu TBC latentă trebuie să urmeze un tratament antimicobacterian standard înainte de a începe tratamentul cu Tocilizumab.
- Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, este necesar ca înaintea inițierii terapiei cu Tocilizumab să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea Tocilizumab sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice:

- pacienții tratați cu Tocilizumab (162 mg) trebuie monitorizați în scopul evaluării răspunsului terapeutic și a eventualelor efecte adverse care pot apărea în cursul tratamentului.
- Monitorizarea se va face atât prin urmărirea parametrilor clinici (urmărirea semnelor și simptomelor de boală descrise mai sus), cât și biologic (nivelurile serice de VSH și CRP, transaminaze, hemograma, profil lipidic)
- Evaluarea eficacității tratamentului se face prin absența episoadelor de acutizare a bolii, definite ca: recurența semnelor sau simptomelor ACG și/sau VSH ≥ 30 mm/h și/sau PCR ≥ limita superioară a valorilor normale.

- În cazul apariției unui episod de acutizare a bolii tratamentul cu Tocilizumab (162 mg) poate fi continuat, dar este necesară creșterea dozei de glucocorticoizi administrați în asociere.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Reacții adverse severe (vezi mai sus) care impun întreruperea definitivă a terapiei
- Lipsa răspunsului la tratament

VII. Prescriptori: inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea reumatologie sau medicină internă.

Obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Conform Anexa Nr. 1, Art. 1, lit. c) din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,

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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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;

Conform Metodologiei de evaluare, Art.23:

“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 aceleiași 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.”

Luând în considerare elementele prezentate anterior, terapia cu RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienții adulți, poate fi validată ca și comparator.

Tabelul nr. 4 Costurile terapiei

Medicament	Mărime ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual (lei)	Impact bugetar RINVOQ 15 mg vs. RoActemra 162 mg
RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită	28 cpr.	2972,24 lei	106,15 lei	38.744,75 lei	-18,32 %
RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	4 seringi preumplute	3649,01 lei	912,25 lei	47.437 lei	

PAM-preț cu amănuntul maximal cu TVA conform O.M.S. nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.086/25.11.2025; UT-unitate terapeutică

Calculul costului terapiei cu RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

Conform RCP: doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi în asociere cu corticosteroizi administrați în doze care sunt scăzute treptat. Upadacitinib nu trebuie utilizat în monoterapie în tratamentul recidivelor acute.

Cost anual tratament cu RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită: 1 x PAM/UT x 365 zile= 1 x 106,15 lei x 365 zile= 38.744,75 lei.

Calculul costului terapiei cu RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Conform RCP: doza recomandată este de 162 mg administrată subcutanat o dată pe săptămână în asociere cu glucocorticoizi în doze scăzute treptat. Acest medicament poate fi utilizat în monoterapie după întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi. Tocilizumab în monoterapie nu trebuie utilizat în tratamentul recidivelor acute.

Pe baza naturii cronice a ACG, tratamentul după 52 de săptămâni trebuie să fie ghidat de activitatea bolii, discreția medicului și alegerea pacientului.

Cost anual tratament cu RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută: 1 x PAM/UT x 52 administrări/an= 1 x 912.25 lei x 52 administrări= 47.437 lei.

Utilizarea terapiei cu RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienții adulți, generează un cost anual mai mic cu 18,32 % față de utilizarea terapiei cu RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută, impactul bugetar fiind negativ.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
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	
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
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	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	85

*) Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZIE

Conform OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI UPADACITINIBUM și DC RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația: **RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți**, întrunește punctajul de includere necondiționată în **Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C: DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de**



compensare 100%, SECȚIUNEA C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice).

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI UPADACITINIBUM și DC RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația: ***RINVOQ este indicat pentru tratamentul arteritei cu celule gigante la pacienți adulți.***

Referințe bibliografice:

1. RCP Rinvoq, INN-Upadacitinib
2. Epar Rinvoq, INN-upadacitinib
3. Decizia dec 165716 ro.pdf
4. HAS RINVOQ 15 mg,
5. IQWiG A25-66 - Upadacitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
6. G-BA Beschlussentwurf
7. RCP RoActemra, INN-tocilizumab
8. HG 720/2008
9. OMS/CNAS 564/499/2021

Raport finalizat în data de: 04.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Sef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu, Medic Sp.