



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: *tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat*

Data depunerii dosarului

21.12.2020

Numărul dosarului:

20530

PUNCTAJ: 84



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Upadacitinibum

1.2. DC: Rinvoq 15 mg comprimate cu eliberare prelungită

1.3. Cod ATC: LO4AA44

1.4. Data eliberării APP: 16.12.2019

1.5. Deținătorul de APP: Abbvie Deutschland GMBH & CO.KG-Germania

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimate cu eliberare prelungită
Concentrație	15 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE /Al x 28 comprimate cu eliberare prelungit

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 :

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

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RINVOQ este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.	Doza recomandată de upadacitinib este de 15 mg o dată pe zi.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Rinvoq:

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

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. Nu a fost studiată utilizarea upadacitinib la subiecți cu boală renală în stadiu final.



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

Siguranța și eficacitatea RINVOQ la copii și adolescenți cu vârsta între 0 și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Rinvoq pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul favorabil rambursării acordat la data de 22 aprilie 2020 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat** (SMR) prezentat de medicamentul Rinvoq a fost considerat **important** în tratamentul pacienților adulți cu poliartrita reumatoidă activă, moderată până la severă la pacienții adulți care au răspuns inadecvat sau care sunt intoleranți la unul sau mai multe medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD sau MARMB)

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

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit a publicat pe site-ul propriu raportul de evaluare a medicamentului Upadacitinib publicat în data de 9 decembrie 2020.

Comitetului NICE evaluează Upadacitinib (Rinvoq) în următoarele condiții, iar recomandările emise au restricții față de indicația din RCP, după cum urmează:

- 1) Upadacitinib, cu metotrexat, este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratarea artritei reumatoide active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la terapia intensivă cu o asociere de medicamente antireumatice convenționale care modifică boala (DMARD), numai în:
 - forma severă a bolii (un scor al activității bolii DAS28 > 5,1) și
 - compania furnizează upadacitinib conform aranjamentului comercial.
- 2) Upadacitinib, cu metotrexat, este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratarea artritei reumatoide active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat sau care nu pot avea alte DMARD, ceea ce include cel puțin un tratament biologic DMARD, numai în:
 - forma severă a bolii (un DAS28 > 5,1) și

- nu pot avea rituximab și
 - compania furnizează upadacitinib conform aranjamentului comercial.
- 3) Upadacitinib, cu metotrexat, este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratarea artritei reumatoide active la pacienții adulți a căror boală a răspuns inadecvat la rituximab și cel puțin un tratament biologic DMARD, numai în:
- forma severă a bolii (un DAS28 > 5,1) și
 - compania furnizează upadacitinib conform aranjamentului comercial.
- 4) Upadacitinib poate fi utilizat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat, Upadacitinib (Rinvoq) este recomandat numai atunci când criteriile mai sus amintite sunt îndeplinite.
- 5) Se continuă tratamentul dacă există un răspuns moderat măsurat după criteriile Ligii Europene Împotriva Reumatismului (EULAR) la 6 luni după începerea terapiei. După un răspuns inițial la 6 luni, se oprește tratamentul dacă, cel puțin un răspuns EULAR moderat nu este menținut.
- 6) Când utilizează DAS28, specialiștii din domeniul sănătății ar trebui să ia în considerare orice dizabilități fizice, psihologice, senzoriale sau de învățare sau dificultățile de comunicare care ar putea afecta răspunsurile la DAS28 și să facă orice ajustări pe care le consideră adecvate.
- 7) Aceste recomandări nu afectează tratamentul început în sistemul public din Anglia înainte de publicarea lor.

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

Raportul Comitetului Federal Comun a publicat pe site-ul oficial german privind evaluarea medicamentului Upadacitinib pentru indicația precizată la punctul 1.9, fiind datat pe 16 iulie 2020.

Obiectivul acestui raport a fost evaluarea beneficiului adițional al upadacitinib în combinație cu metotrexat (MTX) în comparație cu un tratament comparator adecvat (TCA) la pacienții adulți cu artrită reumatoidă activă, moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (DMARD) sau cu intoleranță la asemenea tratamente.

Upadacitinib poate fi utilizat în monoterapie atunci când MTX nu este tolerat sau când tratamentul cu MTX nu este potrivit.

- 1) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care nu prezintă factori de prognostic nefavorabil și care au răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la un tratament



anterior cu un medicament antireumatic modificator de boală (MARMB clasice, inclusiv metrotexat (MTX)); upadacitinib în monoterapie

Terapie comparativă adecvată:

MARMB clasice alternative, după caz (de ex. MTX, leflunomidă) ca monoterapie sau în asociere

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare față de terapia comparativă adecvată:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar.

- 2) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care nu prezintă factori de prognostic nefavorabil și care au răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator de boală (DMARD clasice, inclusiv metrotexat (MTX)); upadacitinib în asociere cu MTX

Terapie comparativă adecvată:

DMARD clasice alternative, după caz (de ex. MTX, leflunomidă) ca monoterapie sau în asociere

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare față de terapia comparativă adecvată:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar.

- 3) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, pentru care este indicată o terapie de primă linie cu DMARD biologice (DMARD b), respectiv cu DMARD sintetice țintite (DMARD st); upadacitinib în monoterapie

Terapie comparativă adecvată:

DMARD b sau DMARDst (abatacept sau adalimumab sau baricitinib sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau sarilumab sau tocilizumab sau tofacitinib, în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, cu luarea în considerare a statutului de autorizare în cazul intoleranței la MTX sau al inadecvării)

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare față de terapia comparativă adecvată:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar.

- 4) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, pentru care este indicată o terapie de primă linie cu DMARD biologice (DMARDb), respectiv cu DMARD sintetice țintite (DMARDst); upadacitinib în asociere cu MTX

Terapie comparativă adecvată:

DMARDb sau DMARDst (abatacept sau adalimumab sau baricitinib sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau sarilumab sau tocilizumab sau tofacitinib, în asociere MTX; eventual ca monoterapie, cu luarea în considerare a statutului de autorizare în cazul intoleranței la MTX sau al inadecvării)

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare ale upadacitinib + MTX față de adalimumab + MTX:





Indiciu de beneficiu suplimentar considerabil

5) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la un tratament anterior cu unul sau mai multe MARMBb și/sau MARMBst; upadacitinib în monoterapie

Terapie comparativă adecvată:

Schimbarea terapiei cu DMARDb (abatacept sau adalimumab sau baricitinib sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau sarilumab sau tocilizumab sau tofacitinib; în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, cu luarea în considerare a statutului de autorizare în cazul intoleranței la MTX; sau la pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, rituximab cu luarea în considerare a autorizării) în funcție de terapia anterioară.

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare față de terapia comparativă adecvată:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar.

6) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la un tratament anterior cu unul sau mai multe DMARDb și/sau DMARDst; upadacitinib în asociere cu MTX; pacienți cu nivel ridicat de activitate a bolii [DAS28 PCR > 5,1]

Terapie comparativă adecvată:

Schimbarea terapiei cu DMARDb (abatacept sau adalimumab sau baricitinib sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau sarilumab sau tocilizumab sau tofacitinib; în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, cu luarea în considerare a statutului de autorizare în cazul intoleranței la MTX; sau la pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, rituximab cu luarea în considerare a autorizării) în funcție de terapia anterioară.

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare ale upadacitinib + MTX față de abatacept + MTX:

Indiciu de beneficiu suplimentar minor.

7) Pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la un tratament anterior cu unul sau mai multe MARMBb și/sau MARMBst; upadacitinib în asociere cu MTX; pacienți fără nivel ridicat de activitate a bolii [DAS28 PCR ≤ 5,1]

Terapie comparativă adecvată:

Schimbarea terapiei cu MARMBb (abatacept sau adalimumab sau baricitinib sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau sarilumab sau tocilizumab sau tofacitinib; în asociere cu MTX; eventual ca monoterapie, cu luarea în considerare a statutului de autorizare în cazul intoleranței la MTX; sau la pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, rituximab cu luarea în considerare a autorizării) în funcție de terapia anterioară.

Amploarea și probabilitatea beneficiilor suplimentare ale upadacitinib + MTX față de abatacept + MTX:

Nu este dovedit un beneficiu suplimentar



Recomandările Ghidurilor Clinice

Tratamentul poliartritei reumatoide are drept scop îmbunătățirea calității vieții pe termen lung în funcție de starea de sănătate (HRQOL) prin controlul simptomelor, prevenirea leziunilor structurale, normalizarea funcției și participarea la activități sociale sau legate de muncă (Principiile Treat-to-Target).

Conform Recomandărilor Eular 2019, cât și Protocolului terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici și a remisivelor sintetice țintite, obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului)
- sau o activitate scăzută a bolii (LDA -low disease activity), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea(cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice. (Principiile Treat-to-Target).

➤ În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status functional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezenta manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita sau altele).

Deciziile de tratament se bazează pe activitatea bolii și pe alți factori ce țin de pacient, cum ar fi progresia eroziunilor articulare, comorbidități și siguranță.

Opțiunile terapeutice în poliartrita reumatoidă includ glucocorticoizi (pe termen scurt în asociere cu csDMARD), csDMARD, bDMARD și tsDMARD (**Eroare! Fără sursă de referință.1**). În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste terapii, care se pot utiliza în monoterapie sau în combinație, iar combinația trebuie de obicei să includă metotrexat.

Opțiuni terapeutice în poliartrita reumatoidă - Tabel 1

	Terapii recomandate
Poliartrita reumatoidă- terapii de primă alegere- terapii remisive sintetice convenționale (csDMARD)	Metotrexat Leflunomid Sulfasalazină Hidroxiclorochină Următoarele 2 preparate, indicație foarte limită în PR, doar în cazuri excepționale Ciclosporina A Azatioprina
Poliartrita reumatoidă -terapie după eșec la csDMARD	Terapiile biologice sau sintetică țintită (tsDMARD), oricare dintre următoarele opțiuni (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase): <ul style="list-style-type: none"> - Agenți anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab - Agenți anti- IL-6: tocilizumab - Blocant co-stimulare limfocit T: abatacept - tsDMARD -JAK: Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib - terapie cu anticorpi anti-CD20: rituximab
Poliartrita reumatoidă -terapie după eșec la bDMARD sau tsDMARD	Terapiile biologice sau sintetică țintită (tsDMARD), oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și severitatea bolii): Agenți anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab Agenți anti- IL-6: tocilizumab Blocant co-stimulare limfocit T: abatacept tsDMARD -JAK: Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib terapie cu anticorpi anti-CD20: rituximab

TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necroză tumorală); IL: Interleukină; JAK-Janus Kinază.

Recomandări EULAR 2019 privind managementul poliartritei reumatoide cu terapii remisive sintetice și biologice Conțin 5 principii generale și 12 recomandări.

Principiile generale:

- A. Tratamentul pacienților cu PR ar trebui să aibă ca obiectiv cea mai bună îngrijire și trebuie să se bazeze pe decizia comună a pacientului și a medicului reumatolog.
- B. Deciziile privind tratamentul se bazează pe activitatea bolii, siguranța și pe alți factori ce țin de pacient, precum comorbidități și distrucția articulară.



- C. Medicii reumatologi sunt specialiștii care ar trebui să îngrijească în principal pacienții cu PR
- D. Pacienții necesită accesul la multe medicamente, cu moduri de acțiune diferite, pentru a aborda eterogenitatea PR; ei pot avea nevoie de multiple tratamente succesive pe perioada vieții (principiu nou introdus în Recomandări EULAR 2019)
- E. PR atrage costuri ridicate individuale, medicale și sociale, care ar trebui toate luate în considerare de către medicul reumatolog care gestionează boala.

Recomandări individuale:

1. Tratamentul cu DMARD ar trebui inițiat imediat ce este stabilit diagnosticul de PR.
2. Tratamentul ar trebui să aibă ca obiectiv obținerea remisiunii susținute sau activitatea scăzută a bolii, la fiecare pacient.
3. Monitorizarea ar trebui să fie frecventă în cazul bolii active (la fiecare 2-4 luni); dacă nu există ameliorare la cel mult 3 luni după începerea tratamentului sau dacă obiectivul nu a fost atins în 6 luni, tratamentul ar trebui ajustat.
4. MTX ar trebui să facă parte din strategia de primă intenție de tratament.
5. La pacienții care au o contraindicație pentru MTX (sau intoleranță), leflunomida sau sulfasalazine ar trebui luate în considerare ca parte a strategiei (de primă intenție) de tratament.
6. Ar trebui avuți în vedere GC pe termen scurt atunci când se începe sau se schimbă csDMARD, în diferite regimuri de dozare și căi de administrare, dar ar trebui eliminați treptat, cât de repede este posibil din punct de vedere clinic.
7. Dacă obiectivul tratamentului nu este obținut cu prima strategie cu csDMARD, în absența factorilor de prognostic nefavorabil, ar trebui avute în vedere alte csDMARD.
8. Dacă obiectivul tratamentului nu este obținut cu prima strategie cu csDMARD și există factori pentru un prognostic nefavorabil, ar trebui adăugat un bDMARD sau un tsDMARD. (recomandare modificată față de versiunea precedentă din 2016, biologicele (bDMARD) nu mai sunt considerate practica curentă).
9. bDMARD și tsDMARD ar trebui combinate cu un csDMARD; la pacienții care nu pot utiliza csDMARD în combinație, inhibitorii căii IL-6 și tsDMARD pot avea unele avantaje, în comparație cu alte bDMARD.
10. Dacă un bDMARD sau tsDMARD a eșuat, tratamentul cu un alt bDMARD sau tsDMARD ar trebui luat în considerare; dacă a eșuat un tratament cu TNF, pacienții pot primi o terapie cu un alt mod de acțiune (MoA), sau un al doilea TNF. (modificare în partea a-2-a a recomandării prin schimbarea ordinii: grupul de lucru a plasat acum "un alt MoA" înaintea la "un al doilea TNF").

11. Dacă un pacient este în remisiune persistentă după reducerea GC, se poate lua în considerare reducerea bDMARD sau a tsDMARD, mai ales dacă acest tratament este combinat cu un csDMARD (În această actualizare, a fost inclus termenul "tsDMARD", pe baza datelor din studiile clinice).
12. Dacă un pacient este în remisiune persistentă, ar putea fi luată în considerare reducerea csDMARD.

Principalele ghiduri de tratament a poliartritei reumatoide: Recomandările **ACR** (American College of Rheumatology) și **EULAR**

Recomandările	Descriere
SUA, ACR, 2015	<p>Recomandări privind introducerea terapiei biologice, în poliartrita reumatoidă precoce și poliartrita constituită:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapiile biologice (Anti-TNF sau Non-TNF) sau tofacitinib trebuie utilizate (în monoterapie sau în combinație cu alte terapii sintetice convenționale) care nu au răspuns la terapia sintetică convențională în monoterapie (csDMARD).
Europa, EULAR, 2019	<p>Ghidul EULAR pentru tratamentul poliartritei reumatoide - Recomandări privind introducerea terapiei biologice (bDMARD) sau sintetice țintite (tsDMARD):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Terapiile biologice sau sintetice țintite sunt recomandate ca tratament în poliartrita reumatoidă după eșec, contraindicație sau intoleranță la terapia remisivă sintetică convențională (csDMARD). - Terapii biologice menționate: Agenți anti-TNF, Agenți anti- IL-6, Blocant co-stimulare limfocit T, terapie cu anticorpi anti-CD20 - Terapii sintetice țintite (tsDMARD -JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib - Terapiile biologice sau sintetice țintite sunt recomandate ca tratament în poliartrita reumatoidă după eșec la terapiile bDMARD sau tsDMARD

Protocolul terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici în România

Conform protocolului, terapiile biologice (bDMARD) sau sintetice țintite (tsDMARD) pot fi recomandate pacienților cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010):

- pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS 28 >5,1), în pofida tratamentului administrat sau
- pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS 28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (enumerați mai jos), care au prezentat eșec la terapia sintetică convențională (csDMARD).



- În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:
 - vârsta sub 45 ani la debut;
 - un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
 - valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1h;
 - numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
 - eroziuni evidențiate imagistic;
 - status functional alterat (HAQ peste 1,5);
 - prezența manifestarilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).
- O proteină C reactivă în titru mare la debutul bolii este adesea un factor predictiv pentru prognosticul nefavorabil al PR, precum și prezența anticorpilor anti-CCP este un factor de risc pentru o boală mai agresivă.
- Pentru oricare categorie a) și b) , pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate)
 - și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 minute;
 - VSH > 28 mm la oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. b);
 - proteina C-activă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. b) limita superioară a valorilor normale.
- În cazul poliartritei reumatoide precoce (< 2 ani de la debut), cu factori de prognostic nefavorabil, trebuie luat în considerare un tratament prompt pentru a limita apariția eroziunilor articulare, care pot fi ireversibile și pentru a diminua dizabilitatea funcțională.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Upadacitinib este compensat în **15** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Austria, Belgia, Cehia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Franța, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia și Marea Britanie.

4. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform Ordinului Ministerului Sănătății nr. 861 /2014 în vigoare, definiția comparatorului este următoarea: „ 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”.

Având în vedere prevederile mai sus menționate, comparatorii eligibili pentru medicamentul Rinvoq (DCI:Upadacitinib) sunt DCI-urile din aceeași clasă JAK inhibitori Tofacitinib și Baricitinib, având aceeași cale de administrare orală. Aceste DCI-uri sunt incluse necondiționat în Lista de compensare SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C1-Lista medicamentelor cu procent de compensare 100% din prețul de referință conform DCI-urilor utilizate în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli din H.G. Nr. 720/2008, republicată, grupa de boală-G31b Poliartrită reumatoidă.

Dintre opțiunile terapeutice compensate deținătorul autorizației de punere pe piață a propus ca să comparator DCI Tofacitinib în vederea calculării impactului bugetar.

Calculul costului terapiei cu DCI Tofacitinib (DC Xeljanz)

Xeljanz 5 mg este condiționat sub forma de cutie cu 4 blistere Al/PVC/Al x 14 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.396,65 lei, cu un cost de 60,65 lei/UT.

Xeljanz 11 mg este condiționat sub formă de cutie cu 4 blistere din alu/PVC/alu x 7 comprimate eliberare prelungită având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.396,65 lei, cu un cost de 121,30 lei/UT.

Conform RCP Xeljanz 5 mg comprimate filmate, în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii doza recomandată este un comprimat de 5 mg, administrat de două ori pe zi.

Trecerea între Tofacitinib 5 mg comprimate filmate și Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită.

Pacienții tratați cu Tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi pot fi trecuți la Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi în ziua care urmează ultimei doze de Tofacitinib 5 mg comprimate filmate.

Pacienții tratați cu Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi pot fi trecuți la Tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi în ziua care urmează ultimei doze de Tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită.

Costul anual al terapiei cu Xeljanz 5 mg este de **44.153,2 lei** (60,65 lei x2 x 7 x 52 săptămâni)

Costul anual al terapiei cu Xeljanz 11 mg este de **44.153,2 lei** (121,30 lei x 7 x 52 săptămâni).



Calculul costului terapiei cu DCI Baricitinib (Olumiant)

Olumiant 4 mg este condiționat sub formă de cutie cu blistere PVC/ PE/ PCTFE/Al x 35 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4.107,17 lei, cu un cost de 117,34 lei/UT.

Conform RCP, pentru tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți, doza recomandată de Olumiant este de 4 mg o dată pe zi.

Costul anual al terapiei cu medicamentul Olumiant 4 mg este **42.711,76 lei** (117,34 x 7 x 52 săptămâni).

Calculul costului terapiei cu DCI Upadacitinib (Rinvoq)

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

Conform RCP, pentru tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți, doza recomandată pentru Rinvoq 15mg (DCI Upadacitinib) este de 15 mg o dată pe zi.

Costul anual al terapiei cu medicamentul Rinvoq 15 mg este **40.553,24** (111,41 x 7 x 52 săptămâni).

Terapia cu Upadacitinib vs Tofacitinib 5 mg sau Tafacitinib 11 mg în primul an de tratament generează un impact bugetar negativ de 8,15%.

Terapia cu Upadacitinib vs Baricitinib 4 mg în primul an de tratament generează un impact bugetar negativ de 5,05%.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1.ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2.ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - raport publicat, cu restricții față de RCP	7
2.2.IQWIG/G-BA - demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP	7



3.Statutul de compensare al DCI Upadacitinib în statele membre ale UE - 15 țări	25
4.Costurile terapiei	
Impactul bugetar față de comparatori - negativ	30
TOTAL PUNCTAJ	84 puncte

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Upadacitinib** întrunește punctajul de **admitere 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.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinib indicat în *tratamentul poliartritei reumatoide active, moderate până la severe, la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat.*

Raport finalizat in data de: 21.05.2021

Director DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu