



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: tratamentul bolii Crohn 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

Data depunerii dosarului

30.06.2023

Numărul dosarului

20557

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: UPADACITINIBUM

1.2. DC: RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 45 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 cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimat cu eliberare prelungită		
Concentrație	15 mg	30 mg	45 mg
Calea de administrare	RINVOQ se utilizează pe cale orală o dată pe zi		
Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE/ Al x 28 comprimate cu eliberare prelungită		

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE/ Al x 28 comprimate cu eliberare prelungită		
Concentrație	15 mg	30 mg	45 m,g
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3119,58	5557,62	9127,19
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	111,41	198,48	325,97

1.9. Indicația terapeutică, doza, modul de administrare conform RCP

Indicația terapeutică:

Boală Crohn

RINVOQ este indicat pentru tratamentul bolii Crohn 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.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu upadacitinib trebuie inițiat și monitorizat de către medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat upadacitinib.

Doza recomandată

Inducție Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată 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.

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:

- O 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 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 întreținere 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.

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10⁹ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10⁹ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, în cazul terapiei de întreținere nu este recomandată administrarea unor doze mai mari de 15 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.8). Siguranța și eficacitatea upadacitinib la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste nu au fost încă stabilite.

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.

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. Se recomandă Inducție: 30 mg Întreținere: 15 mg. 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.

Copii și adolescenți

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

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC ABBVIE SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI UPADACITINIBUM și DC RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația terapeutică „*tratamentul bolii Crohn 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 criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4 din ordinul 861/2014 actualizat, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar dovezile derulării pe teritoriul României a studiilor clinice:

- „A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Biologic Therapy" conform autorizației ANMDMR nr. 33190E/23.05.2019. Studiul s-a desfășurat în 3 centre din țară: SC Centrul Medical Țuculanu SRL Timișoara, SC cabinet Particular Policlinic Algomed SRL, Timișoara, Institutul Clinic Fundeni – Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Secția Clinică Gastroenterologie II București și Institutul Clinic Fundeni.
- „A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Induction Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or are Intolerant to Conventional Therapies but Have Not Failed Biologic Therapy" conform autorizației 33191E/23.05.2019, Protocol nr. M14-433 Amendment 2, 24.01.2018, Nr. EudraCT 2017-001240-35. Studiul s-a desfășurat în 3 centre din țară: SC Centrul Medical Țuculanu SRL, Timișoara, SC cabinet Particular Policlinic Algomed SRL, Timișoara, Institutul Clinic Fundeni – Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie Secția Clinică Gastroenterologie II București și Institutul Clinic Fundeni.

Boala Crohn. Generalități

Boala Crohn reprezintă o patologie inflamatorie cronică transmurală intestinală, care afectează de obicei ileonul terminal și colonul; poate interesa oricare parte a tractului gastro-intestinal. Simptomele includ diareea și durerea abdominală. În evoluție, pot apărea abcese, fistule interne și externe, obstrucții intestinale, manifestări extraintestinale, în special artrită, eritem nodos, uveită. Diagnosticul este stabilit prin colonoscopie și explorări

imagistice (examinare radiologică cu bariu, CT abdominal (convențional sau enterografie), enterografie IRM, endoscopie digestivă superioară, colonoscopie).

Tratamentul include acid 5 aminosalicilic, corticosteroizi, imunomodulatoare/imunosupresoare (azathioprinum, tratament biologic anticitokinic și anti JAK-kinază (influximab - cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib), antibiotice și deseori, intervenții chirurgicale.

Intervențiile chirurgicale sunt rezervate pentru cazurile care evoluează cu obstrucție intestinală recurentă, abcese sau fistule refractare.

Clasificarea Viena (modificată prin clasificarea Montreal) împarte boala Crohn în 3 categorii principale:

- Primară inflamatorie, care după câțiva ani evoluează în
- Primară stenotică sau obstructivă, sau
- Primară penetrantă sau fistulizantă.

Complicații: Există un risc crescut de neoplazii la nivelul segmentelor de intestin subțire afectate. Pacienții cu implicare colonică asociază pe termen lung, un risc de a dezvolta cancer colo-rectal egal al pacienților cu colita ulcerativă. Malabsorbția cronică poate determina deficiențe nutriționale, în special de vitamine D și B12. Megacolonul toxic este o complicație rară. Reprezintă un sindrom clinic de ileus, însoțit de dovada radiologică a dilatației colonice; multe cazuri necesită tratament agresiv cu intervenție chirurgicală.

Evoluție și prognostic: de obicei sunt întâlnite perioade intermitente de exacerbări și remisiuni. Episoadele dureroase pot fi debilitante, dar în general, sub tratament adecvat, pacienții sunt funcționali. Mortalitatea legată de boală este foarte scăzută; poate fi legată de neoplazii gastro-intestinale, complicații trombo-embolice.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța upadacitinib au fost evaluate în cadrul a trei studii clinice de fază 3, multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo: două studii privind inducția, CD-1 (U-EXCEED) și CD-2 (U-EXCEL), urmate de un studiu de extensie pe termen lung privind tratamentul de întreținere, cu durata de 52 de săptămâni, CD-3 (U-ENDURE). Criteriile de evaluare co-principale au fost remisiunea clinică și răspunsul endoscopic în săptămâna 12 pentru CD-1 și CD-2 și în săptămâna 52 pentru CD-3.

Pacienții înrolați aveau vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani, cu boală Crohn (CD) activă, moderată până la severă, definită drept frecvența medie zilnică a scaunelor foarte moi sau lichide (stool frequency - SF) ≥ 4 și/sau scor mediu zilnic al durerii abdominale (abdominal pain score - APS) ≥ 2 , și un scor endoscopic simplu pentru boala Crohn (Simple Endoscopic Score for CD - SES-CD) revizuit la nivel central de ≥ 6 sau ≥ 4 pentru boala ileală izolată, excluzând componenta de îngustare. Pacienții cu stricturi intestinale simptomatice au fost excluși din studiile privind boala Crohn.

Studiile privind inducția (CD-1 și CD-2)



În cadrul studiilor CD-1 și CD-2, 1 021 de pacienți (495 și, respectiv, 526 pacienți) au fost randomizați pentru a li se administra upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi sau placebo timp de 12 săptămâni, cu un raport de alocare a tratamentului de 2:1.

În CD-1, toți pacienții au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu una sau mai multe terapii biologice (eșec biologic anterior). Dintre acești pacienți, 61% (301/495) au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la două sau mai multe terapii biologice. În CD-2, 45% (239/526) pacienți au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu una sau mai multe terapii biologice (eșec biologic anterior), iar 55% (287/526) au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat intoleranță la tratamentul cu terapii convenționale, dar nu la terapie biologică (fără eșec biologic anterior).

La momentul inițial din studiile CD-1 și CD-2, 34% și 36% dintre pacienți au fost tratați cu corticosteroizi, 7% și 3% dintre pacienți au fost tratați cu imunomodulatoare, iar 15% și 25% dintre pacienți au fost tratați cu aminosalicilați.

În ambele studii, pacienții cărora li s-au administrat corticosteroizi la momentul inițial au început o schemă de reducere treptată a corticosteroizilor începând cu săptămâna 4.

Ambele studii au inclus o perioadă de tratament extinsă cu durata de 12 săptămâni cu upadacitinib 30 mg o dată pe zi la pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 45 mg o dată pe zi și nu au obținut răspuns clinic în ceea ce privește SF/APS (scădere $\geq 30\%$ a valorii zilnice medii a SF pentru scaunele foarte moi sau lichide și/sau scădere $\geq 30\%$ a valorii zilnice medii a APS și niciuna mai mare decât valoarea inițială) în săptămâna 12.

Activitatea clinică a bolii și simptomele

În CD-1 și CD-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg a atins criteriul de evaluare co-principal al remisiunii clinice în săptămâna 12, comparativ cu placebo. Debutul eficacității a fost rapid și a fost atins încă din săptămâna 2.

În ambele studii, pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 45 mg au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a fatigabilității față de momentul inițial, măsurată prin scorul FACIT-F în săptămâna 12, comparativ cu placebo.

Evaluarea endoscopică

În CD-1 și CD-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg a atins criteriul de evaluare co-primar al răspunsului endoscopic în săptămâna 12, comparativ cu placebo (tabelul 16). În CD-1 și CD-2, o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 45 mg (14% și, respectiv, 19%), comparativ cu placebo (0% și, respectiv, 5%), au atins SES-CD 0-2.

Tabelul 1. Proporția pacienților care întrunesc criteriile primare și suplimentare de evaluare a eficacității, în cadrul studiilor privind inducția CD-1 și CD-2

Studiul	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N = 171	UPA 45 mg N = 324	Diferență de tratament (ÎI 95%)	PBO N = 176	UPA 45 mg N = 350	Diferență de tratament (ÎI 95%)
Criterii de evaluare co-principale în Săptămâna 12						
Remisiune clinică ^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Eșec biologic anterior				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Fără eșec biologic anterior				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Răspuns endoscopic ^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Eșec biologic anterior				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Fără eșec biologic anterior				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Criterii de evaluare suplimentare în Săptămâna 12						
Remisiune clinică, conform CDAI ^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Răspuns clinic (CR-100) ^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Remisiune clinică fără administrarea de corticosteroizi ^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Remisiune endoscopică ^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Vindecarea mucoasei ^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Criterii de evaluare cu debut precoce						
Remisiune clinică în Săptămâna 4 ^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 în Săptămâna 2 ^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**

Abrevieri: PBO = placebo; UPA = upadacitinib

* Valoare $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (ÎI 95%)

** Valoare $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (ÎI 95%)

*** Valoare p nominală $< 0,001$ pentru comparația dintre UPA și PBO, diferența de tratament ajustată (ÎI 95%)

^a Valoarea zilnică medie a SF $\leq 2,8$ și APS $\leq 1,0$ și niciuna mai mare decât valoarea inițială

^b Scădere a scorului SES-CD $> 50\%$ față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția (sau, pentru pacienții cu un scor SES-CD de 4 la momentul inițial al studiului privind inducția, o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială din cadrul studiului privind inducția)

^c CDAI < 150

^d Scădere cu cel puțin 100 de puncte a scorului CDAI față de valoarea inițială

^e Întreruperea tratamentului cu steroizi și obținerea remisiunii clinice în rândul pacienților tratați cu steroizi la momentul inițial

^f SES-CD ≤ 4 și o reducere de cel puțin 2 puncte față de valoarea inițială și niciun subscor > 1 în orice variabilă individuală

^g Subscorul suprafeței ulcerate SES-CD de 0 la pacienții cu subscorul suprafeței ulcerate SES-CD ≥ 1 la momentul inițial

Studiul privind tratamentul de întreținere (CD-3)

Analiza eficacității pentru studiul CD-3 a fost efectuată la 502 pacienți care au atins un răspuns clinic conform SF/APS cu tratamentul de inducție de 12 săptămâni cu upadacitinib în doză de 45 mg o dată pe zi. Pacienții au fost randomizați din nou pentru a li se administra o schemă de întreținere fie cu upadacitinib 15 mg sau 30 mg sau cu placebo o dată pe zi, până la 52 de săptămâni.

Activitatea clinică a bolii și simptomele

O proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg au atins criteriul de evaluare co-primar al remisiunii clinice în săptămâna 52, comparativ cu placebo

Pacienții cărora li s-a administrat upadacitinib 30 mg au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a fatigabilității față de momentul inițial, măsurată prin scorul FACIT-F în săptămâna 52, comparativ cu placebo.

Pacienților care nu au obținut un răspuns clinic conform SF/APS la inducția cu upadacitinib în săptămâna 12 din cadrul CD-1 și CD-2 (122 de pacienți) li s-a administrat upadacitinib 30 mg o dată pe zi timp de încă 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, 53% au obținut răspuns clinic în săptămâna 24. Dintre pacienții care au răspuns la perioada extinsă de tratament și li s-a administrat în continuare tratament de întreținere cu upadacitinib 30 mg, 25% au obținut remisiune clinică și 22% au obținut răspuns endoscopic în săptămâna 52.

Evaluare endoscopică

În CD-3, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg au atins criteriul de evaluare co-primar al răspunsului endoscopic în săptămâna 52, comparativ cu placebo (tabelul 17). În plus față de criteriile de evaluare endoscopice descrise în tabelul 17, o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg (11% și, respectiv, 21%), comparativ cu placebo (3%), au atins SES-CD 0-2 în săptămâna 52. Remisiunea endoscopică fără administrarea de corticosteroizi în rândul pacienților tratați cu steroizi la momentul inițial a fost obținută la o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg și 30 mg (17% și, respectiv, 25%), comparativ cu placebo (3%), în săptămâna 52.

Rezolvarea manifestărilor extraintestinale

Rezolvarea manifestărilor extraintestinale a fost observată la o proporție mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 15 mg (25%) și o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu upadacitinib 30 mg (36%), comparativ cu placebo (15%), în săptămâna 52.

Tratamentul de salvare

În CD-3, pacienții care au avut un răspuns inadecvat sau au prezentat pierderea răspunsului în timpul tratamentului de întreținere au fost eligibili pentru a li se administra tratament de salvare cu upadacitinib 30 mg. Dintre pacienții care au fost randomizați în grupul de upadacitinib 15 mg și cărora li s-a administrat tratament de salvare cu upadacitinib 30 mg timp de cel puțin 12 săptămâni, 84% (76/90) au obținut răspuns clinic în ceea ce

privește SF/APS și 48% (43/90) au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după începerea administrării tratamentului de salvare.

Rezultate privind calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate

Pacienții tratați cu upadacitinib au demonstrat o ameliorare mai mare a calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate (HRQOL), măsurată cu ajutorul scorului total al Chestionarului privind bolile inflamatorii intestinale (IBDQ), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. Au fost observate ameliorări ale scorurilor pentru toate cele 4 domenii: simptome sistemice (inclusiv fatigabilitate) și simptome intestinale (inclusiv durere abdominală și nevoie imperioasă de defecație), precum și funcția socială și cea emoțională. Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 12 față de momentul inițial în grupul tratat cu upadacitinib 45 mg o dată pe zi, comparativ cu placebo, au fost de 46,0 și 21,6 în studiul CD-1 și, respectiv, de 46,3 și 24,4 în studiul CD-2. Modificările scorului total IBDQ în săptămâna 52, față de momentul inițial, au fost de 59,32, 64,5 și 46,4 la pacienții cărora li s-a administrat o dată pe zi upadacitinib 15 mg, 30 mg și, respectiv, placebo.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR)

HAS - Haute Autorité de Santé

Nu este publicat un raport pe site-ul HAS.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform avizului SMC nr. 2575/5 mai 2023 upadacitinib (Rinvoq) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scoția, în contextul stabilit de rezultatele de cost-eficacitate.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Concluziile raportului 1604 Proiect: A23-38 din 27 iulie 2023 sunt:

Pentru tratamentul bolii Crohn 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, beneficiul suplimentar al tratamentului cu upadacitinibum nu este dovedit.

Pentru tratamentul bolii Crohn active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia cu tratament biologic (inhibitor TNF- α sau inhibitor de integrină), beneficiul suplimentar al tratamentului cu upadacitinibum nu este dovedit.

Au fost considerate terapii de comparație adecvate un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab) sau inhibitor al integrinei (vedolizumab) sau inhibitor de interleukină (ustekinumab).

Pentru evaluarea beneficiului suplimentar al upadacitinibului în comparație cu terapia de comparație adecvată la pacienții adulți cu boală Crohn activă moderată până la severă care au răspuns inadecvat la terapia convențională sau la un medicament biologic, nu mai răspund sau au manifestat intoleranță la tratamentul corespunzător nu sunt disponibile date adecvate.

G-BA: Decizia G-BA din 19 octombrie 2023 prevede că pentru indicația de la punctul 1.9 nu s-a dovedit beneficiu terapeutic adițional față de comparator. Au fost considerat terapie de comparație adecvată, vedolizumab și ustekinumab.

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 cu DCI UPADACITINIBUM (Rinvoq) este rambursat, pentru indicația „*pentru tratamentul bolii Crohn 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*” în 5 state, membre ale Uniunii Europene după cum urmează: Austria, Estonia, Germania, Suedia și în Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, Anexa nr.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 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;



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, 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.”

La analiza comparatorilor posibili, solicitantul, a propus medicamentul cu DCI VEDOLIZUMABUM (ENTYVIO).

RCP Entyvio: Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boala Crohn, moderat până la sever activă, 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 (TNF α).

Prevederile ordinului MS și CNAS 564/499/2021 actualizat:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

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 produșilor 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)
(.....)

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



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

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 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 abceselor (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 stenozant). 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 (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau căroră aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

- Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever 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 (TNF α).

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, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

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 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."

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 31.08.2023, DCI VEDOLIZUMABUM este încadrat 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 G31 Imunosupresoare selective G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt la poziția 3 și este adnotat **¹. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **¹ se efectuează pe baza

procoloalele terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

DETM a validat calculul costurilor terapiei față de VEDOLIZUMABUM (Entyvio).

Calculul costului terapiei cu Upadacitinibum/ Rinvoq:

Conform RCP: Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată o dată pe zi, timp de 12 săptămâni. 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.

Cost tratament 1 an:

- 12 săptămâni: $12 \times 7 \times 325,97 = 27381,48$
- 40 săptămâni: $(40 \times 7 \times 111,41) + 111,41 (1 \text{ zi}) = 31306,21$

Cost= 58687,69 RON/an

Cost tratament în anul 2: $365 \times 111,41 = 40664,65$ lei/an

Cost/3 ani: $58687,69 + 40664,65 + 40664,65 = \mathbf{140016,99 \text{ RON}}$

Calculul costului terapiei cu Entyvio (Vedolizumabum):

Conform RCP Entyvio 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă: Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon x 300mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	1 stilou injector (pen) preumplut care conține 108 mg vedolizumab
Concentrație	300 mg	108 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	6714,40	1731,74
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	6714,40	1731,74

(*) Conform OMS nr. 2408/2023 actualizat



Cost I an = 3 administrări (săptămânile 0, 2 și 6) + 6 administrări (52 – 6 săptămâni/8) = 9 x 6714,40 = 60429,6 lei

Cost tratament pt următorii 2 ani = 13 admin x 6714,40 = 87287,2 lei

Cost/3 ani = 60429,6 + 87287,2 = 147716,8 lei

Conform RCP Entyvio 108 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut: Schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată la locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea.

Cost I an: 2 x 6714,40 + 27 x 1731,74 (50 de săptămâni/2) = 13428,8 + 46756,98 = 60185,78 lei

Cost tratament pt următorii 2 ani: 52 x 1731,74 = 90050,48 lei

Cost/3 ani = 60185,78 + 90050,48 = 150236,26 lei

	Cost terapie/3 ani	% diferență
Rinvoq (Upadacitinibum)	140016,99	
Entyvio (Vedolizumabum) (sol perfuzabilă)	147716,8	-5,21
Entyvio (Vedolizumabum) (pen)	150236,26	-6,80

Din calculul costurilor terapiei se observă că medicamentul evaluat (Rinvoq (Upadacitinibum) generează economii mai mult de 5% față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.



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)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	
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>(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;</i> <i>(ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>(iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.</i>	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 O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Upadacitinibum și DC RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită, pentru indicația *tratamentul bolii Crohn 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*, 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, 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 G31 Imunosupresoare selective G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinibum și DC RINVOQ 15 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 30 mg comprimate cu eliberare prelungită; RINVOQ 45 mg comprimate cu eliberare prelungită pentru indicația terapeutică:

„RINVOQ este indicat pentru tratamentul bolii Crohn 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”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Rinvoq (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230412159026/anx_159026_ro.pdf)
2. Epar (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>)
3. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7611/upadacitinib-rinvoq-abbreviated-final-may-2023-for-website.pdf>)
4. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a23-38_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
5. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6231/2023-10-19_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-926.pdf)
6. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta905/resources/upadacitinib-for-previously-treated-moderately-to-severely-active-crohns-disease-pdf-82615428350917>)



7. RCP Entyvio (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230317158534/anx_158534_ro.pdf)
8. **HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*** din 9 iulie 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, actualizată
9. **ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, actualizat**
10. **Ordinul Nr. 2.408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative.**
11. **ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoloalelor 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat**

Raport finalizat la data de 25.10.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu