



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: în tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat

Data depunerii dosarului

18.03.2022

Numărul dosarului:

4000

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: cunoscut
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. 443/2022, actualizat:

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 artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asocieră 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

La pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, sunt disponibile date limitate.

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 artrită psoriazică 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

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 19 Mai 2021 pe site-ul institutiei.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Rinvoq (DCI Upadacitinibum) **este important** în tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB.

Concluzia Comitetului de Transparență s-a bazat pe următoarele considerente:

Tratamentul artritei psoriazice la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe tratamente de fond (MARMB) – Beneficiu clinic

Având în vedere:

- gravitatea bolii și caracterul său care poate duce la invaliditate în formele grave,
- numărul redus de pacienți care răspund în mod inadecvat la tratamentele de fond anterioare,
- nevoia medicală parțial acoperită de anti-TNF, anti-interleukine, un anti-PDE4 și un alt anti-JAK, dar și persistența unei nevoi de a dispune de alternative în caz de eșec, intoleranță la medicamentele disponibile și răspuns inadecvat,
- răspunsul parțial la nevoia medicală identificată, pe baza demonstrării superiorității upadacitinib față de placebo în termeni de procent de respondenți ACR20, calitatea vieții și activitatea bolii (în a doua și a treia linie de tratament și peste), dar și pe baza eficacității sale structurale față de placebo; și non-inferioritatea acestuia față de adalimumab, în termeni de procent de respondenți ACR20 în a doua linie de tratament,
- impactul posibil asupra îngrijirilor necesare (scăderea nevoii de îngrijire medicală, a spitalizărilor necesare pentru administrarea bioterapiilor și a necesarului de transport medical).

RINVOQ 15 mg (upadacitinib) nu este susceptibil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Pe baza tuturor elementelor de mai sus, Comisia consideră că beneficiul terapeutic al RINVOQ 15 mg (upadacitinib) comprimat cu eliberare prelungită este **important** în ceea ce privește indicația din APP.

Comisia dă aviz favorabil pentru rambursarea tratamentului pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe tratamente de fond (MARMB).

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

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence) în indicația artrita psoriazică, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 2 Februarie 2022 pe site-ul instituției.

Conform raportului NICE, Upadacitinib, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat, este recomandat ca opțiune terapeutică pentru tratamentul artritei psoriazice active la adulți a căror boală nu a răspuns adecvat la medicamentele antireumatice modificatoare de boală (MARMB) sau care nu pot tolera aceste medicamente. Este recomandat numai pacienților care au artrită a articulațiilor periferice, cu 3 sau mai multe articulații dureroase sau cel puțin 3 articulații tumefiate și:

- care au fost tratați cu 2 MARMB convenționale și cel puțin 1 MARMB biologic sau
- pentru care inhibitorii TNF-alfa sunt contraindicați, dar ar fi luați în considerație în absența acestei contraindicații (conform Ghidului NICE de evaluare a tehnologiilor medicale cu privire la etanercept, infliximab și adalimumab pentru tratamentul artritei psoriazice)

Motivul pentru care NICE a făcut aceste recomandări au fost următoarele:

Persoanele cu artrită psoriazică insuficient controlată prin 2 MARMB convenționale sunt de obicei tratate cu MARMB biologice. Multe dintre acestea sunt deja recomandate de NICE pentru tratamentul artritei psoriazice.

Dovezile clinice indică faptul că upadacitinib este mai eficient decât placebo în tratamentul artritei psoriazice active și poate fi echivalent ca eficacitate cu adalimumab, un alt MARMB biologic. Nu s-au realizat însă studii de comparație directă între upadacitinib și alte MARMB biologice pentru această afecțiune. Rezultatele unei comparații indirecte nu prezintă certitudine, sugerând doar că upadacitinib ar putea fi la fel de eficient ca alte MARMB din categoria biologicilor.

Experții clinicieni au explicat faptul că obiectivul principal al tratamentului pentru artrita psoriazică este controlarea inflamației de la nivelul articulațiilor și țesutului conjunctiv. Aceasta previne progresia leziunilor articulare și instalarea durerii și a dizabilității asociate. De obicei se recurge la tratament cu medicamente antiinflamatorii nesteroidiene, corticosteroizi și antireumatice convenționale care modifică evoluția bolii (MARMB), precum metotrexatul. Conform Ghidului NICE de evaluare a tehnologiilor medicale cu privire la etanercept, infliximab și adalimumab, pacienții sunt eligibili pentru tratamentul cu biologice sau medicamente cu moleculă mică dacă boala acestora este inadecvat controlată după administrarea a 2 MARMB convenționale.

Experții clinicieni au explicat faptul că artrita psoriazică este o boală imprevizibilă, cu episoade de exacerbare și a cărei evoluție se modifică în timp. Uneori aceasta poate răspunde la primul MARMB convențional administrat, la al



doilea ori la al treilea, sau poate să fie complet refractară la acestea. Experții clinicieni au subliniat că managementul terapeutic poate fi variabil din cauza evoluției bolii, cu frecvente episoade de exacerbare alternând cu perioade de remisiune. După tratamentul cu MARMB convenționale, pacienții optează adesea pentru tratamentul cu diferite tipuri de iTNF sau diferiți modulatori IL (ustekinumab, secukinumab și ixekizumab) sau cu tofacitinib.

Upadacitinib este un inhibitor selectiv și reversibil al Janus-kinazei (JAK) care blochează preferențial semnalizarea pe calea JAK1 sau JAK1/3. Selectivitatea pentru JAK1, comparativ cu alte tipuri de JAK, conferă upadacitinib un anumit grad de specificitate în controlarea bolii care îl diferențiază de tofacitinib, singurul inhibitor JAK aprobat în prezent în Marea Britanie pentru persoanele cu artrită psoriazică. Experții din partea pacienților au menționat că artrita psoriazică este o boală persistentă pe întreaga durată a vieții și că tratamentele disponibile sunt adesea eficiente numai pe o perioadă limitată.

Comisia a concluzionat că persoanele cu artrită psoriazică ar considera binevenită o opțiune suplimentară de tratament.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate-SMC

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat de către Scottish Medicines Consortium în indicația artrita psoriazică, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 10 Mai 2021 pe site-ul instituției.

Indicația care a fost evaluată de SMC este indicația din RCP: RINVOQ este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. SMC a evaluat medicamentul în indicația propusă și a recomandat utilizarea acestuia la pacienții cu artrită psoriazică care au răspuns inadecvat la cel puțin două MARMB convenționale, administrate în monoterapie sau în combinație.

Ținând cont de faptul că indicația din RCP se referă la unul sau mai multe MARMB (care pot fi sintetice convenționale, biologice și sintetice țintite), iar recomandarea SMC se referă la cel puțin două MARMB convenționale, considerăm că indicația SMC nu reprezintă o restricție față de RCP, plasând medicamentul în linia a doua terapeutică, imediat după terapiile convenționale.

Este important să precizăm că fiecare țară are un protocol de prescriere/ algoritm terapeutic propriu. În România, protocolul corespunzător poziției nr. 16, cod L040M - ARTROPATIA PSORIAZICĂ din Ordinul MS/CNAS nr. 564/499/2021, cu modificările și completările ulterioare stabilește criteriile pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs. Acestea sunt:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat
3. eșecul la terapia convențională:

- pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12



săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

Profilul pacienților pentru care SMC a recomandat Rinvoq în indicația evaluată este mai cuprinzător decât profilul pacienților din România care sunt eligibili pentru terapie biologică și sintetică remisivă țintită.

Evaluăm că recomandarea SMC este fără restricții față de RCP și mult mai acoperitoare decât criteriile de eligibilitate prevăzute de protocolul din România; astfel, considerăm că evaluarea SMC făcută medicamentului Upadacitinib în indicația Artrită psoriazică întrunește criteriile stabilite de OMS 861/2014 pentru acordarea punctajului maxim.

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

Upadacitinib a fost evaluat de către Institutul pentru calitate și eficiență în sistemul medical (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), iar decizia G-BA a fost publicată în data de data de 15 iulie 2021.

Concluziile raportului de evaluare al Rinvoq (DCI Upadacitinib) în indicația menționată sunt următoarele:

Beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu tratamentul comparator corespunzător:

a) Pacienți adulți cu artrită psoriazică activă, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai multe **medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB)**

Tratamentul comparator corespunzător:

- un antagonist de TNF-alfa (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab) sau un inhibitor de interleukină (ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab), în asocieră cu metotrexat, dacă este necesar

Amplora și probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinib în comparație cu adalimumab:

Indiciu privind existența unui **beneficiu suplimentar**.

b) Pacienți adulți cu artrită psoriazică activă, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la unul sau mai multe **medicamente antireumatice modificatoare de boală din categoria biologicelor (bMARMB)**.

Tratamentul comparator corespunzător:

- trecerea la un alt medicament biologic antireumatic modificador de boală (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab), dacă este necesar în asocieră cu metotrexat.

Amplora și probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinib în comparație cu tratamentul comparator corespunzător:

Beneficiu suplimentar nedovedit.

3. GENERALITĂȚI PRIVIND ARTRITA PSORIAZICĂ

Artrita psoriazică (APs) este o boală inflamatorie cronică sistemică, mediată imun, caracterizată de manifestări distinctive atât la nivelul articulațiilor, cât și al pielii. Povara clinică, inclusiv afectarea progresivă a articulațiilor, entezita, dactilita, boala axială, manifestările cutanate și prezența manifestărilor extra-articulare variază în cadrul populației cu Aps.

- Gama largă de **manifestări musculo-scheletice, manifestări extra-articulare (MEA) și comorbidități** asociate cu APs au un impact semnificativ asupra poverii generale a bolii și a calității vieții pacientului .
- Majoritatea pacienților cu APs prezintă artrită periferică, precum și psoriazis, deși **doar o treime dintre pacienții cu APs au psoriazis moderat sau sever** (suprafața corporală [BSA] >3%)
- APs este o artrită inflamatorie comună a scheletului periferic și axial. APs poate fi distinsă de alte spondiloartropatii prin prezența **artritei periferice, distribuția asimetrică** a implicării axiale, cu **niveluri mai scăzute de durere și limitarea mișcării**.
- APs afectează până la **30% dintre pacienții cu psoriazis**. Dezvoltarea APs urmează de obicei pe cea a psoriazisului cu aproximativ 10 ani, deși în 15% din cazuri, artrita și psoriazisul apar în același timp sau artrita precede psoriazisul.
- Caracteristicile clinice ale APs, în special **deformarea articulațiilor**, provoacă o deteriorare importantă a vieții de zi cu zi și a productivității muncii, determinând o **scădere bruscă a calității vieții**. Impactul fizic sever al APs este asociat cu o frecvență mai mare a vizitelor medicale și a spitalizărilor decât la pacienții care suferă numai de psoriazis.
- **Comorbiditățile**, cum ar fi **obezitatea, bolile CV și diabetul**, sunt frecvente în APs și pot contribui la o morbiditate și mortalitate ridicată la pacienții cu APs.
- Impactul APs asupra capacității de muncă a pacienților a fost raportat într-un sondaj pe o populație de 3426 de pacienți (Evaluarea Multinațională a Psoriazisului și a Artritei Psoriazice - MAPP). Aproximativ **20–30% dintre pacienți** au raportat că APs le-a **afectat capacitatea de a lucra** cu normă întreagă, de a alege o carieră și de a obține sau de a păstra un loc de muncă.
- În plus, APs are **un impact substanțial asupra sănătății mentale** a pacienților, echivalent cu cel al axSpA.⁵ Într-un studiu transversal care a inclus 83 de pacienți cu APs, **22%** dintre pacienții cu APs au fost identificați ca suferind de **depresie moderată până la severă**.

Criterii de clasificare a bolii și măsurători ale severității

Criteriile de clasificare a APs **Moll și Wright** dezvoltate în 1973 și încă folosite frecvent în studiile actuale:

- **Artrita inflamatorie** (artrita periferica si/sau sacroiliita)
- **Prezența psoriazisului**
- **Absența factorului reumatoid**

Folosind aceste criterii, **Moll și Wright au clasificat APs în cinci subgrupe** de boală (Tabelul 1)

Tabelul 1: Cele 5 subtipuri de APs dezvoltate de Moll and Wright.

Subtip	Descriere
Articulațiile interfalangiene distale (AID).	Afectează articulațiile distale ale mâinilor, picioarelor sau ambelor De obicei, concomitent cu alte subtipuri
Oligoartrita asimetrică	Implicarea <5 articulații Apare la 37% dintre pacienți Mai probabil să apară la începutul bolii, iar pacienții din acest subtip au mai multe șanse să obțină remisiune
Implicarea axială	În principal spondilită - durere resimțită în zona sacroiliaca sau a coloanei vertebrale cervicale, toracice și lombare Asociat cu progresia radiografică a APs axiale
Poliartrita	Cea mai comună prezentare Implicarea >5 articulații Distribuția tinde să fie asimetrică, dar cu cât mai multe articulații sunt implicate, cu atât este mai probabilă simetria
Artrita mutilantă	Artrită rapid distructivă Pacienții cu alte tipuri pot dezvolta artrită mutilantă Prezența la o vârstă mai fragedă, demonstrează o funcție mai slabă și o distrofie a unghiilor mai prevalentă, prezintă mai multe boli axiale radiografice

Cu toate acestea, criteriile Moll și Wright ar putea să nu recunoască în mod adecvat posibilitatea ca psoriazisul să poată exista independent de artropatiile coexistente. Definirea APs ca apariția concomitentă a unei artrite inflamatorii și a psoriazisului este probabil să supraidentifice astfel de indivizi.

Criteriile CASPAR

Criteriile de Clasificare a artritei psoriazice (CASPAR) elaborate recent au fost caracterizate ca fiind **cele mai potrivite criterii pentru diferențierea APs de alte tipuri de artrită**. Criteriile CASPAR își bazează clasificarea pe **prezentarea clinică, istoric, dovezi radiografice și de laborator** (Tabelul 2).

Tabelul 2: Criteriile de clasificare CASPAR.

Criteriile CASPAR		
Boală inflamatorie articulară (articulație, coloană vertebrală sau enteze)		
Cu 3 sau mai multe puncte din următoarele:		
Evidența psoriazis	<ul style="list-style-type: none"> - Psoriazis prezent - Istoric personal de psoriazis - Istoric familial de psoriazis 	<ul style="list-style-type: none"> - Boala psoriazică a pielii sau a scalpului prezentă, după cum este apreciată de reumatolog sau dermatolog - Istoric de psoriazis care poate fi obținut de la pacient, medicul de familie, dermatolog, reumatolog sau alt furnizor de asistență medicală calificat - Antecedente de psoriazis la o rudă de gradul I sau II, conform relatării pacientului
Distrofia psoriazică a unghiilor		Distrofia psoriazică tipică a unghiilor, inclusiv onicoliza, pitting și hiperkeratoză observată la examenul fizic curent
Test negativ pentru factorul reumatoid		Prin orice metodă, cu excepția latexului, dar de preferință prin ELISA sau nefelometrie, conform

Criteriile CASPAR		
		intervalului de referință dat de laborator
Dactilită	<ul style="list-style-type: none"> - în prezent - în istoric 	<ul style="list-style-type: none"> - Umflarea unui întreg deget - Un istoric de dactilită înregistrat de un reumatolog - Osificare prost definită în apropierea marginilor articulare (dar excluzând formarea osteofitelor) pe radiografiile simple ale mâinii sau piciorului.
Dovezi radiologice ale formării de os nou juxta-articular		

În ciuda succesului aparent al criteriilor CASPAR, există încă câteva limitări care pot duce la diagnosticarea întârziată la pacienții cu APs. Cea mai importantă problemă este dificultatea de a clasifica boala timpurie. **În prezent, nu există o modalitate clară de a face distincția între artrita nediferențiată cu debut precoce**, destinată să devină APs sau un alt tip de artrită inflamatorie. Screeningul RMN și prezența sacroiliitei pot arunca o oarecare lumină asupra dezvoltării potențiale a bolii, totuși cu o certitudine scăzută.

Strategii terapeutice actuale în Aps

- APs rămâne o provocare în ceea ce privește tratamentul din cauza naturii eterogene a bolii. Obiectivele de tratament rămân neîndeplinite, deoarece mulți pacienți resimt dureri reziduale și nu reușesc să obțină MDA sau alte rezultate mai stricte, cu opțiunile de tratament actuale.
- Puține opțiuni de tratament sunt capabile să ofere pacienților un control cuprinzător al bolii pentru numeroasele manifestări musculo-scheletice și cutanate, fără a sacrifica ameliorarea manifestărilor cheie, cum ar fi boala axială, entezita și dactilita sau MEA.
- Există o mare nevoie nesatisfăcută de noi opțiuni de tratament care să poată ajuta pacienții să rezolve durerea reziduală, să obțină rezultate stricte ale bolii și, în același timp, să ofere un control complet al bolii în toate domeniile cheie ale APs.



Obiectivele tratamentului în PsA

- Scopul principal al tratamentului în APs este de a **maximiza calitatea vieții** prin controlul simptomelor, **prevenirea leziunilor structurale** și normalizarea participării funcționale și sociale.
- Deși recomandările GRAPPA nu stabilesc în mod specific o țintă de tratament, acestea confirmă faptul că **scopul final al tratamentului este de a atinge cel mai scăzut nivel posibil de activitate a bolii în toate domeniile bolii.**
- Atingerea unei **boli inactive (remisiune)**, definită ca "**absența dovezilor clinice și de laborator ale unei activități semnificative a bolii inflamatorii**", este propusă a fi **principala țintă de tratament.**
- **Activitatea minimă sau scăzută a bolii** a fost propusă, de asemenea, ca o țintă alternativă pentru tratament.
- În 2009, au fost elaborate **criteriile de activitate minimă a bolii (MDA)** pentru a descrie un nivel de activitate a bolii care ar putea fi utilizat ca țintă pentru tratament atât de către pacient, cât și de către medic în APs.

Abordarea multidisciplinară a tratamentului în APs

- APs este o boală eterogenă care este cel mai bine gestionată printr-o **abordare multidisciplinară**, condusă și co-gestionată de reumatologi și dermatologi, astfel încât să poată fi abordată atât implicarea articulațiilor, cât și a pielii. Gestionarea suficientă a tuturor aspectelor de îngrijire poate contribui la stimularea **îngrijirii centrate pe pacient** și la încurajarea unei **mai bune aderențe**, îmbunătățind rezultatele tratamentului.
- Deoarece MEA reprezintă, de asemenea, o parte substanțială a fiziopatologiei APs, comunicarea strânsă cu specialiștii relevanți este de mare importanță pentru a gestiona în mod optim gama largă de manifestări. Acest lucru este extrem de important atunci când se decide asupra celei mai potrivite abordări terapeutice, deoarece unele tratamente pentru APs ar putea exacerba comorbiditățile sau MEA.⁴⁸ Prin urmare, în cazul în care pacientul dezvoltă manifestări extraarticulare, cum ar fi IBD sau uveita, pot fi recrutați gastroenterologi sau oftalmologi pentru a ajuta la gestionarea manifestării corespunzătoare. Fizioterapeuții, ergoterapeuții, podiatrii și alți profesioniști din domeniul sănătății sunt, de asemenea, importanți în gestionarea pacienților cu APs.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Upadacitinibum este compensat în **15** state membre ale Uniunii Europene . Acestea sunt: Austria, Belgia, Croația, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Letonia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Suedia.



5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

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 asigurarea, 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 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."**

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus comparatorii **Cimzia (DCI Certolizumab Pegol) și Taltz (DCI Ixekizumab)**.



Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 25.03.2022, aceste medicamente sunt încadrate la poziția cu nr. 6 și respectiv poziția cu nr. 7 în programul G31c: **Artropatia psoriazică**, care aparține Secțiunii 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”, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este adnotat cu „**1”, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Calculul costului terapiei cu DCI Upadacitinibum (DC Rinvoq)

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

Conform RCP, pentru artrita psoriazică doza recomandată pentru Rinvoq (DCI Upadacitinib) este de 15 mg o dată pe zi.

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

Calculul costului terapiei cu DCI Certolizumab Pegol (Cimzia)

Cimzia 200 mg soluție injectabilă în seringă preumplută este condiționat sub formă de cutie x 2 seringi preumplute din sticlă cu piston a 1 ml + 2 tamponane cu alcool având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.212,54 lei, cu un cost de 1.606,27 lei/UT.

Conform RCP Certolizumab Pegol, dozele recomandate sunt :

Doza de încărcare

Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Cimzia la pacienții adulți este de 400 mg (administrat ca 2 injecții subcutanate, de 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4.

Doza de întreținere

După doza de încărcare, doza de întreținere a Cimzia pentru pacienții adulți cu artrită psoriazică este de 200 mg la fiecare 2 săptămâni sau 400 mg la fiecare 4 săptămâni.

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Cimzia 200mg (DCI Certolizumab Pegol) este de **131.714,14 RON** (6 doze de 200 mg de încărcare x 1606,27 RON + 76 doze de 200 mg întreținere x 1606,27 RON), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.



Calculul costului terapiei cu DCI Ixekizumab (Taltz)

TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou preumplut se prezintă sub o formă de ambalare - Cutie x 1 stilou injector preumplut - cu un preț de 4.120,56Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP-ului, doza recomandată de Taltz pentru tratamentul artritei psoriazice este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni .

Costul pe 3 ani al terapiei cu medicamentul Taltz 80mg (DCI Ixekizumab) este de **168.942,96 RON** (2 doze de 80 mg de inducție x 4.120,56 RON + 39 doze de 80 mg întreținere x 4.120,56 RON), calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus.

Comparând costul terapiei cu Rinvoq versus costul terapiei cu Cimzia pe o perioadă de 3 ani , reiese că generează **economii mai mult de 5%** (respectiv 7,37 % pentru Rinvoq 15 mg).

Comparând costul terapiei cu Rinvoq versus costul terapiei cu Taltz pe o perioadă de 3 ani , reiese că generează **economii mai mult de 5%** (respectiv 27,78 % pentru Rinvoq 15 mg).

6.PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –cu restricții față de RCP	7
2.2. IQWIG/G-BA -fără beneficiu terapeutic adițional față de comparator	7
3. Statutul de compensare a DCI Upadacitinibum în statele membre ale UE	
Numărul statelor membre UE, care rambursează medicamentul cu DCI Upadacitinibum - 15	25
4. Costurile terapiei	
Economii mai mari de 5% față de terapia cu Cimzia și Taltz	30
TOTAL PUNCTAJ -	84 de puncte



7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Upadacitinibum** 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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinibum indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienți adulți care au răspuns inadecvat sau prezintă intoleranță la unul sau mai multe MARMB. RINVOQ poate fi utilizat în monoterapie sau în asocieră cu metotrexat.

Raport finalizat in data de: 30.01.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

