



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ADALIMUMABUM

INDICAȚIE:

POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ JUVENILĂ IDIOPATICĂ

SOLICITARE: Adăugare în lista C1 G31e

Data de depunere dosar

20.02.2015

Numar dosar

866





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

#### 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Adalimumabum

1.2. DC: Humira 40mg

1.3. Cod ATC: L04AB04

1.4. Data eliberării APP: EU/1/03/256/001

1.5. Deținătorul de APP: Abbvie Ltd - Marea Britanie

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	40 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie x 2 blistere x 1seringa preumpluta x 0.8ml + 1 tampon cu alcool

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	3943.62 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3943.62 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
<b><u>Poliartrită reumatoidă juvenilă idiopatică (Artrită juvenilă idiopatică)</u></b> Humira în asociere cu metotrexat este indicat în tratamentul poliartritei reumatoidă juvenile idiopatică, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost	<b><u>Poliartrită reumatoidă juvenilă idiopatică la vârsta de 2 ani până la 12 ani</u></b> Doza de Humira recomandată pentru pacienții cu poliartrită reumatoidă juvenilă idiopatică cu vârsta între 2 și 12 ani este de 24	Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de regulă, în cursul a 12săptămâni de tratament. Continuarea tratamentului



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

<p>inadecvat. Humira poate fi administrat în monoterapie în caz de intoleranță la metotrexat sau atunci când tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat. Nu a fost studiată utilizarea Humira la pacienți cu vârsta sub 2 ani.</p>	<p>mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală până la maxim 20 mg adalimumab (pentru pacienții cu vârsta între 2 și 4 ani) și până la maxim 40 mg adalimumab (pentru pacienții cu vârsta între 4 și 12 ani) administrată injectabil subcutanat la două săptămâni. Volumul injecției se stabilește în funcție de înălțimea și greutatea pacientului.</p> <p><b><u>Poliartrită reumatoidă juvenilă idiopatică de la vârsta de 13 ani</u></b></p> <p>La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.</p> <p>Pentru această indicație, nu există date relevante privind utilizarea Humira la pacienți cu vârsta mai mică de 2 ani.</p>	<p>trebuie reevaluată atent în cazul pacienților care nu răspund la tratament în timpul acestei perioade.</p>
---	--	---

#### **1.10. Compensare actuală:**

Medicamentul este menționat în HG 720/2008: sublista C/secțiunea C1/ utilizare ambulatoriu/ compensare 100% din prețul de referință/ G31a Boala cronică inflamatorie intestinală/ G31b Poliartrita reumatoidă/ G31c Artropatia psoriazică/ G31d Spondilita ankilozantă/ G31f Psoriazis cronic sever (plăci)

Precizăm că medicamentul cu DCI Adalimumabum are protocoale terapeutice în Ordinul de Ministru 1301/500/2008, pentru fiecare din indicațiile compensate:

1. Boala cronică inflamatorie intestinală
2. Poliartrita reumatoidă
3. Artropatia psoriazică
4. Spondilita ankilozantă
5. Psoriazis cronic sever (plăci)





## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

### Protocol terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici

#### **A. Terapia anti-TNF $\alpha$**

##### **A.1. Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$ (\*\*\*\*Infliximabum, \*\*\*\*Adalimumabum, \*\*\*\*Etanerceptum)**

Este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. Diagnostic cert de PR conform criteriilor ACR (revizie 1987);  
2. Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, activă (DAS > 5,1), în ciuda tratamentului administrat, prezentând cel puțin: 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate) + 2 din următoarele 3 criterii:

- 2.1. redoare matinală peste 60 minute
- 2.2. VSH > 28 mm la o oră
- 2.3. proteina C reactivă > 20 mg/l sau de 3 ori valoarea normală (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

3. Numai la cazurile de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă standard a bolii, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 soluții terapeutice remisive standard, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de Methotrexatum, cu excepția cazurilor cu contraindicație la acest preparat, a cazurilor care nu tolerează acest tratament sau când acesta nu este disponibil pe piața farmaceutică. Definirea unui caz ca fiind non responder la terapia standard se face prin persistența criteriilor de activitate (vezi mai sus, punctul 2.), după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv respectiv.

4. Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta tuberculoză, în condițiile în care această populație are risc mare de TB. Evaluarea riscului va cuprinde anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA - Quantiferon TB Gold. Pentru pacienții testați pozitiv la Quantiferon se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei cu hidrazidă sau rifampicină. Terapia biologică se poate iniția după minim o lună de tratament profilactic.

Ținând cont de riscul reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice se impune la inițierea terapiei cu un agent biologic screening pentru Ag HBs și Ac VHC.

##### **A.2a. Scheme terapeutice în tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

La bolnavii la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei cu blocați TNF medicul curant va alege, funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul blocant TNF pe care îl consideră adecvat, urmând apoi schema proprie de administrare pentru fiecare dintre acestea, astfel:

1. \*\*\*\*Infliximabum: se utilizează de regulă asociat cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 10 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 4 - 6 săptămâni.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

2. \*\*\*\*Etanerceptum: 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat, din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică).

3. \*\*\*\***Adalimumabum**: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se recomandă utilizarea asociată cu Methotrexatum (atunci când acesta nu este contraindicat din motive de toleranță și dacă acesta este disponibil pe piața farmaceutică). În cazul în care preparatul blocant TNF nu se folosește asociat cu Methotrexatum, medicul curant poate indica, funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv clasic.

#### A.3. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$

Tratamentul biologic anti TNF  $\alpha$  este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament efectiv.

Răspunsul la tratament este apreciat prin urmărirea modificărilor numărului de articulații tumefiate și/sau dureroase, duratei redorii matinale, precum și a reactanților de fază acută a inflamației, inclusiv nivelul seric al PCR (cantitativ). Pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția respectării (conform protocolului terapeutic pentru poliartrita reumatoidă) a criteriului de ameliorare DAS, calculat conform fișei de evaluare.

Indicele cumulativ DAS 28 cu 4 variabile:

1. NAD: numărul articulațiilor dureroase;
2. NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
3. VAS: scala analogă vizuală (milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
4. VSH (la 1 h), calculat conform fișei de evaluare, ținându-se cont de următoarele semnificații:
  - 4.1. DAS 28  $\leq$  2,6 = remisiune
  - 4.2. 2,6 < DAS 28  $\leq$  3,2 = activitate scăzută
  - 4.2. 3,2 < DAS 28 < 5,1 = activitate medie
  - 4.3. DAS 28  $\geq$  5,1 = activitate intensă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca non responder sau parțial responder la tratamentul administrat.

Cazul este considerat ca non responder/parțial responder dacă după 24 de săptămâni de tratament DAS 28 rămâne  $\geq$  5,1 sau scade cu mai puțin de 1,2 față de evaluarea anterioară. O valoare a DAS 28  $\leq$  3,2 este echivalent cu responder, semnificând boala cu activitate scăzută.

În condițiile de non responder, în cazul DCI infliximabum se poate reduce intervalul dintre administrări la 4 - 6 săptămâni sau se crește treptat doza cu reevaluare ulterioară.

La pacienții non responderi la tratamentul biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, în baza unui referat medical justificativ, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune inițierea tratamentului biologic cu un alt preparat anti TNF alfa (pe care pacientul nu l-a mai încercat), cu un anticorp monoclonal anti CD-20 (Rituximabum). În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologie.

#### **A.4. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu blocați de TNF $\alpha$**

1. pacienți cu infecții severe precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
3. antecedente de hipersensibilitate la infliximabum, la etanerceptum, la adalimumabum, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni (în cazul DCI infliximabum);
5. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
6. sarcina/alăptarea;
7. copii cu vârsta între 0 - 17 ani (în cazul DCI infliximabum și DCI adalimumabum);
8. afecțiuni maligne;
9. pacienți cu lupus sau sindroame asemănătoare lupusului;
10. orice contraindicații recunoscute ale blocaților de TNF  $\alpha$ ;
11. infecții virale cronice VHB datorită posibilității reactivării virale și se folosesc cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu avizul și recomandarea terapeutică a medicului hepatolog/boli infecțioase și cu monitorizare atentă.

#### **1.11. Populația țintă conform legislației actuale**

- pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă juvenilă idiopatică,
- pacienți la care răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat (pacienți care prezintă intoleranță la metotrexat, pacienți pentru care tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat, etc)
- copii cu vârste începând de la 2 ani și adolescenții

#### **1.12. Opțiunile terapeutice**

Pe site-ul Institutului Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri medicale, din Marea Britanie, nu a fost publicat raportul de evaluare a medicamentului adalimumabum. Conform informațiilor publicate pe site-ul oficial, în februarie 2016 va fi publicat raportul de evaluare intitulat, „*Arthritis (juvenile idiopathic) - abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab*,,

Conform articolului publicat în anul 2012 în revista „*Clinical Immunology*,, intitulat „*Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*,, adalimumabum este recomandat de ghidul Societății Germane de Reumatologie Pediatrică pentru a fi administrat în poliartrita reumatoidă idiopatică juvenilă, la adolescenți și copii cu vârste începând de la 4 ani, în asociere cu metotrexatum. Adalimumabum este indicat la pacienții pentru care răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat. Același articol menționează



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București  
Tel: +40-21.317.11.02  
Fax: +40-21.316.34.94

că terapia cu inhibitori TNF-alfa, trebuie instituită în cazul în care există un răspuns insuficient la terapia cu AINS, glucocorticoizi cu administrare locală și în lipsa răspunsului la metotrexatum (nivel de evidență 1, grad de recomandare A).

Ghidul american intitulat „*Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features*”, publicat în 2011, nu recomandă administrarea adalimumabului în poliartrita reumatoidă idiopatică juvenilă.

## 2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform ordinului, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

### 2.1 CREARE ADRESABILITATE PACIENȚI

- pentru pacienții cu vârste peste 2 ani, la care răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat (care prezintă intoleranță la metotrexat, sau pentru care tratamentul continuu cu metotrexat este inadecvat) și care au nevoie de o alternativă terapeutică.

### 2.2. NIVEL DE COMPENSARE SIMILAR

Actual medicamentul cu DCI adalimumabum este compensat în baza HG 720/2008 în 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/ G31a Boala cronică inflamatorie intestinală/ G31b Poliartrita reumatoidă/ G31c Artropatia psoriazică/ G31d Spondilita ankilozantă/ G31f Psoriazis cronic sever (plăci)

Se solicită introducerea medicamentului cu DCI adalimumabum în sublista C, secțiunea C1, la G31e *Artrita Juvenilă*

### 2.3. DOVADA COMPENSĂRII ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 25 de țări ale Uniunii Europene.

## 3. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014, DCI Adalimumabum întrunește criteriile cumulative de adăugare din Lista C1-în HG 720/2008 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.



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

### AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

#### Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

---

#### 4. RECOMANDĂRI

1. Actualizarea ordinului 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare prin întocmirea unui protocol terapeutic pentru medicamentul cu DCI Adalimumabum. Recomandăm prezentarea: indicației aprobate conform RCP, criteriilor de includere în terapie a grupelor de vârstă menționate în RCP, definirea criteriilor de inițiere pentru grupele populaționale cărora se adresează, definirea criteriilor de excludere, modalităților de monitorizare prin introducerea obligativității evaluării continuării răspunsului la tratament pe parcursul a 12 săptămâni.
2. Mutarea în Lista C1 pentru segmentul populațional peste 2 ani, care are nevoie de tratament pentru poliartrita reumatoidă juvenilă idiopatică atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) a fost inadecvat.

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

---

---