



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: MIRIKIZUMABUM**

***INDICAȚIA: tratamentul pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, care nu au avut un răspuns adecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un tratament biologic***

**Data depunerii dosarului**

**08.04.2024**

**Numărul dosarului**

**11550**

**PUNCTAJ: 65**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MIRIKIZUMABUM

1.2. DC: OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut,  
OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AC24

1.4. Data eliberării APP: 26 mai 2023

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Țările de Jos

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă (injecție)	Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)
Concentrația	100 mg în 1 ml de soluție	300 mg în 15 ml de soluție (20 mg/ml)
Calea de administrare	Administrare subcutanată	Administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu 1 ml de sol.	Cutie cu 1 flac. din sticlă cu 15 ml conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform Avizului Ministerului Sănătății AR nr. 14190/2023 :

Denumire Comercială	OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	10 883,65 lei	10 883,65 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	5 441,83 lei	10 883,65 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

### Indicații terapeutice

OmvoH este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, care nu au avut un răspuns adecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un tratament biologic.

### Doze și mod de administrare

OmvoH este destinat administrării sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea colitei ulcerative.

OmvoH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat numai pentru doze de inducție.

OmvoH 100 mg soluție injectabilă trebuie utilizat numai pentru dozele de întreținere administrate subcutanat.



### Doze

Regimul de administrare recomandat pentru mirikizumab are două părți.

#### *Doza de inducție*

Doza de inducție este de 300 mg, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 30 de minute în săptămânile 0,4 și 8.

#### *Doza de întreținere*

Doza de întreținere este de 200 mg (mai exact, două seringi preumplute sau două stilouri injectoare preumplute), care se administrează prin injectare subcutanată la intervale de 4 săptămâni după finalizarea regimului de inducție.

Pacienții trebuie evaluați după finalizarea regimului de inducție de 12 săptămâni și trecuți la regimul de întreținere, dacă au prezentat un răspuns terapeutic adecvat. Dacă pacienții nu prezintă răspuns terapeutic în săptămâna 12 a regimului de inducție, se va lua în considerare continuarea administrării dozelor de 300 mg de mirikizumab în perfuzie intravenoasă în săptămânile 12, 16 și 20 (terapie de inducție prelungită). Dacă se obțin beneficii terapeutice prin terapia intravenoasă suplimentară, pacienții pot începe tratamentul de întreținere subcutanat cu mirikizumab (200 mg), cu administrare la fiecare 4 săptămâni începând din săptămâna 24. Administrarea mirikizumab trebuie întreruptă la pacienții care nu prezintă dovezi de beneficiu terapeutic în urma tratamentului de inducție prelungit până în săptămâna 24.

La pacienții care pierd răspunsul terapeutic pe parcursul tratamentului de întreținere se poate administra mirikizumab în doză de 300 mg sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni, până la 3 doze (reinducție). În cazul în care se obține beneficiu clinic prin tratamentul intravenos suplimentar, pacienții pot relua regimul subcutanat de administrare a mirikizumab la fiecare 4 săptămâni. Eficacitatea și siguranța terapiei repetate de reinducție nu au fost evaluate.

#### *Pacienți vârstnici*

*Nu este necesară ajustarea dozelor. Există informații limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  de ani.*

#### *Insuficiență renală sau hepatică*

*Omvoh nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea Omvoh la copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

*Omvoh nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta mai mică de 2 ani în indicația de colită ulcerativă.*

### Mod de administrare

Omvoh 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este destinat exclusiv utilizării pe cale intravenoasă. Fiecare flacon este de unică folosință.

## PRECIZARE DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. ELI LILLY ROMÂNIA S.R.L. a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI MIRIKIZUMABUM și DC OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*Omvoh este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, care nu au avut un răspuns adecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un tratament biologic*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat în data de 31 Ianuarie 2024, a acordat **un beneficiu terapeutic moderat**, favorabil rambursării medicamentului cu DC OMVOH (DCI Mirikizumab) pentru indicația: “*tratamentul colitei ulcerative active moderată până la severă, la pacienții adulți care au avut un răspuns insuficient, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la tratamentele convenționale, la cel puțin un anti-TNFα și la vedolizumab*” și **un beneficiu terapeutic insuficient**, nefavorabil rambursării pentru restul indicației terapeutice.

#### **Locul în strategia terapeutică:**

OMVOH (mirikizumab) constituie în tratamentul colitei ulcerative active moderată până la severă, o alternativă în linia a 3-a de tratament a strategiei terapeutice, la pacienții adulți care au avut un răspuns insuficient, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la tratamentele convenționale, la cel puțin un anti-TNFα și la vedolizumab.

#### **Îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR)**

Comisia de Transparență consideră că OMVOH 300 mg, concentrat pentru perfuzie și OMVOH 100 mg, soluție injectabilă (mirikizumab) nu oferă o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia terapeutică actuală.

### 2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 25 Octombrie 2023 raportul de evaluare nr. TA925, pentru medicamentul cu DC OMVOH (DCI Mirikizumab) având indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, **Mirikizumab este recomandat ca o opțiune pentru tratarea pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, atunci când tratamentul convențional sau biologic nu poate fi tolerat, sau afecțiunea nu a răspuns suficient de bine sau au pierdut răspunsul la tratament, doar dacă:**

- un inhibitor alfa al factorului de necroză tumorală (TNF) nu a funcționat (adică afecțiunea nu a răspuns suficient de bine sau a pierdut răspunsul) sau
- un inhibitor de TNF-alfa nu poate fi tolerat sau nu este potrivit și

- firma îl asigură conform aranjamentului comercial.

Dacă persoanele cu această afecțiune și medicii lor consideră mirikizumab ca fiind unul dintr-o serie de tratamente adecvate (inclusiv vedolizumab și ustekinumab), după ce au discutat avantajele și dezavantajele tuturor opțiunilor, se recomandă utilizarea celui mai puțin costisitor, luând în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și aranjamentele comerciale.

Aceste recomandări nu au scopul de a afecta tratamentul cu mirikizumab care a fost început în NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele care au tratament în afara acestor recomandări pot continua fără modificarea aranjamentelor de finanțare în vigoare pentru ei înainte de publicarea acestui ghid, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este necesar să se oprească.

### **2.3. SMC**

Conform raportului de evaluare nr. SMC2650 din data de 08 Martie 2024, medicamentul cu DC OMVOH (DCI Mirikizumabum), pentru indicația precizată la punctul 1.9, **este acceptat pentru utilizare, în cadrul NHS Scotland.**

Mirikizumab oferă o opțiune suplimentară de tratament în clasa terapeutică a inhibitorilor de interleukine.

Acest aviz SMC ia în considerare beneficiile schemelor de acces pentru pacienți (PAS) care oferă rezultate de rentabilitate pe care s-a bazat decizia sau PAS/prețuri de listă care sunt echivalente sau mai mici.

### **2.4. IQWIG/G-BA**

Conform deciziei G-BA din data de 18 Ianuarie 2024, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG, având numărul 1653 [A23-73] din data de 09 Octombrie 2023, pentru medicamentul OMVOH (DCI Mirikizumabum), în indicația de la punctul 1.9, a fost identificate următoarele segmente populaționale:

- a) Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia convențională;
- b) Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au avut un răspuns insuficient, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la un agent biologic (antagonist TNF- $\alpha$  sau inhibitor de integrină sau inhibitor de interleukine).

Comparatorii propuși de către Comitetul Federal German pentru fiecare situație în parte sunt:

- a) Un antagonist al TNF- $\alpha$  (adalimumab, infliximab, golimumab) sau vedolizumab, ustekinumab, ozanimod;
- b) Vedolizumab sau ustekinumab sau tofacitinib sau filgotinib sau ozanimod sau un antagonist TNF- $\alpha$  (adalimumab sau infliximab sau golimumab).

În Decizia G-BA se menționează că **un beneficiu adițional nu este dovedit** pentru nici unul din cele 2 segmente populaționale identificate.



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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI MIRIKIZUMABUM și DC OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **8 țări**, cuprinzând state membre ale Uniunii Europene (Austria, Croația, Danemarca, Estonia, Germania, Slovenia, Spania) și Marea Britanie.

### **4. STUDII CLINICE DERULATE ÎN ROMÂNIA**

Compania solicitantă a depus la dosarul de evaluare autorizațiile și rapoartele intermediare/finale, care dovedesc derularea pe teritoriul României a 3 studii clinice ale medicamentului cu DCI MIRIKIZUMABUM și DC OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pe indicația depusă:

**1. Studiul clinic LUCENT 1** (număr EudraCT: 2017-003229-14): *"A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Induction Study of Mirikizumab in Conventional-Failed and Biologic-Failed Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis"*, având autorizația nr. 1996E/28.06.2013. În România, studiul a inclus un număr de 9 centre, iar conform raportului final al studiului au fost înrolați în total 15 pacienți.

**2. Studiul clinic LUCENT 2** (număr EudraCT: 2017-003238-96): *"A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-arm, Placebo-controlled Maintenance Study of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis"*, având autorizația nr. 1995E/28.06.2013. În România, au fost incluse un număr de 6 centre participante la studiu, iar conform raportului final al studiului au fost înrolați în total 14 pacienți.

#### **PRECIZARE DETM**

Solicitantul a depus la dosarul de evaluare și un extras din raportul aferent **studiului clinic LUCENT 3** (număr EudraCT: 2017-003238-96): *"A Phase 3, Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of Mirikizumab in Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis"*, dar acesta nu îndeplinește criteriul de raport intermediar.

#### **EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA CLINICĂ**

Eficacitatea și siguranța mirikizumab au fost evaluate la pacienți adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, în cadrul a două studii randomizate multicentrice, dublu-orb, controlate cu placebo. Pacienții

înrolați aveau diagnostic confirmat de colită ulcerativă de cel puțin 3 luni și activitate a bolii moderată până la severă, definită printr-un scor Mayo modificat cuprins între 4 și 9, inclusiv subscor Mayo endoscopic  $\geq 2$ . Pacienții trebuie să fi prezentat eșec terapeutic (definit prin pierderea răspunsului, răspuns inadecvat sau intoleranță) la tratamentul cu corticosteroizi sau imunomodulatori (6-mercaptopurină, azatioprină) sau cu minimum un biologic (un antagonist TNF $\alpha$  și/sau vedolizumab) sau cu tofacitinib.

LUCENT-1 a fost un studiu asupra regimului de inducție intravenos cu o durată a tratamentului de 12 săptămâni, urmat de un studiu de 40 săptămâni privind regimul de întreținere subcutanat, cu retragerea randomizată a tratamentului (LUCENT-2), totalizând cel puțin 52 de săptămâni de terapie.

Rezultatele cu privire la eficacitate prezentate pentru studiile LUCENT-1 și LUCENT-2 s-au bazat pe interpretarea la nivel central a rezultatelor endoscopice și histologice.

### **Studiul LUCENT-1**

LUCENT-1 a inclus 1162 pacienți în cadrul populației pentru evaluarea primară a eficacității. Pacienții au fost randomizați pentru a primi câte o doză de 300 mg de mirikizumab în perfuzie intravenoasă sau placebo în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8, rata de alocare a tratamentului fiind de 3:1. Criteriul principal de evaluare în studiul privind regimul de inducție a fost proporția subiecților în remisiune clinică în săptămâna 12.

Pacienții din cadrul acestor studii au putut primi alte tratamente concomitente, printre care aminosalicilați (74,3 %), agenți imunomodulatori (24,1 %, precum azatioprină, 6-mercaptopurină sau metotrexat) și corticosteroizi orali (39,9 %; doză zilnică de prednison de până la 20 mg sau doze echivalente) în doze stabile, atât anterior, cât și în timpul perioadei de inducție. Dozele de corticosteroizi orali conform protocolului au fost scăzute după perioada de inducție.

De la nivelul populației pentru evaluarea primară a eficacității, 57,1 % nu fuseseră tratați anterior cu biologice și cu tofacitinib, 41,2% prezentaseră eșec terapeutic la tratamentul cu un biologic sau cu tofacitinib, 36,3 % la cel puțin o terapie anti-TNF anterioară, 18,8 % la tratamentul cu vedolizumab și 3,4 % la cel cu tofacitinib. O proporție de 20,1% prezentase eșec la tratamentul cu mai mult de un biologic sau tofacitinib. Alți 1,7% dintre pacienți nu prezentaseră eșec terapeutic la tratamentul anterior cu un biologic sau cu tofacitinib.

În studiul LUCENT-1, o proporție semnificativă a pacienților erau în remisiune clinică în săptămâna 12 în grupul tratat cu mirikizumab comparativ cu placebo.

### **Studiul LUCENT-2**

LUCENT-2 a evaluat 544 de pacienți din 551 de pacienți care au obținut răspuns clinic în urma tratamentului cu mirikizumab în studiul LUCENT-1 în săptămâna 12. Pacienții au fost rerandomizați în raport de 2 la 1 pentru a primi fie regimul de întreținere cu doze de 200 mg de mirikizumab pe cale subcutanată, fie placebo, la intervale de 4 săptămâni pe o perioadă de 40 de săptămâni (totalizând 52 de săptămâni de la inițierea tratamentului de inducție).

Obiectivul primar pentru studiul de întreținere a fost proporția de subiecți în remisie clinică (aceeași definiție ca și în LUCENT-1) în săptămâna 40. O condiție preliminară la înrolarea în studiul LUCENT-2 a fost scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi în cazul pacienților care primeau corticosteroizi în studiul LUCENT-1. În săptămâna 40, proporții semnificativ mai mari de pacienți erau în remisiune clinică în grupul de tratament cu mirikizumab decât în cel cu administrare de placebo.

Profilul de eficacitate și siguranță al mirikizumab a fost consecvent la nivelul tuturor subgrupurilor, care au fost delimitate la momentul inițial în funcție de vârstă, greutate corporală, severitatea activității bolii și regiunea geografică. Mărimea efectului poate varia.

În săptămâna 40, o proporție mai mare a pacienților prezentau răspuns clinic (definit printr-o scădere a MMS de  $\geq 2$  puncte și de  $\geq 30\%$  față de momentul inițial, precum și printr-o scădere de  $\geq 1$  punct a subscorului RB față de valorile inițiale sau un scor RB de 0 sau 1) în grupul respondenților la mirikizumab care au fost rerandomizați la mirikizumab (80 %) comparativ cu grupul respondenților la mirikizumab rerandomizați la placebo (49 %).

#### *Pacienții cu răspuns în săptămâna 24 la tratamentul de inducție prelungit cu mirikizumab (LUCENT-2)*

Dintre pacienții tratați cu mirikizumab care nu prezentau răspuns în săptămâna 12 a studiului LUCENT-1 și care au primit în regim deschis 3 doze suplimentare de 300 mg de mirikizumab intravenos o dată la 4 săptămâni (Q4W), 53,7 % au obținut răspuns clinic în săptămâna 12 a studiului LUCENT-2 și 52,9 % dintre pacienții tratați cu mirikizumab au trecut la regimul de întreținere cu doze de 200 mg de mirikizumab subcutanat la intervale de 4 săptămâni. Dintre acești pacienți, 72,2 % au obținut răspuns clinic și 36,1 % se aflau în remisiune clinică în săptămâna 40.

#### *Recuperarea efectului terapeutic după pierderea răspunsului la tratamentul de întreținere cu mirikizumab*

19 pacienți la care s-a înregistrat o primă pierdere a răspunsului la tratament (5,2 %) între săptămânile 12 și 28 ale studiului LUCENT-2 au primit tratament de salvare în regim deschis cu mirikizumab 300 mg intravenos o dată la 4 săptămâni, în total 3 doze; 12 dintre aceștia (63,2 %) au obținut răspuns simptomatic și 7 pacienți (36,8 %) se aflau în remisiune simptomatică după 12 săptămâni.

#### *Menținerea stabilă a remisiunii simptomatice*

Menținerea stabilă a remisiunii simptomatice a fost definită prin proporția pacienților aflați în remisiune simptomatică la cel puțin 7 din 9 vizite din săptămâna 4 până în săptămâna 36 și a celor în remisiune simptomatică în săptămâna 40 dintre pacienții studiului LUCENT-1 cu remisiune simptomatică și răspuns clinic în săptămâna 12. În săptămâna 40 a studiului LUCENT-2, proporția pacienților în remisiune simptomatică stabilă a fost mai mare în grupul tratat cu mirikizumab (69,7 %) comparativ cu placebo (38,4 %).

#### *Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

În săptămâna 12 a LUCENT 1, pacienții cărora li s-a administrat mirikizumab au raportat ameliorări semnificativ mai mari relevante din punct de vedere clinic la scorul total pe Chestionarul de evaluare a bolii intestinale inflamatorii (Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ( $p \leq 0,001$ ) în comparație cu placebo.





## 5. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator medicamentul cu **DCI VEDOLIZUMABUM (DC ENTYVIO)**.

### I. Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr. 1, art.1, litera 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 aceluiași segment populațional sau aceluiași 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;"

- ❖ **Medicamentul cu DCI VEDOLIZUMABUM (DC ENTYVIO)** se regăsește în HG 720/2008 republicată, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1, G31 Imunosupresoare selective, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt la poziția 28: Vedolizumabum\*\*<sup>1</sup> (Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu \*\*1 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) și este compensat conform Ordinului M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021:

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

### [...] IV. **Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză țintite)**

#### **2. Colită ulcerativă**

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

NOTĂ



- **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 $\alpha$ ).

- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional

#### **A. Tratamentul de inducție:**

##### **• 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, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF alfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

#### **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 pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.

- 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.”

#### **❖ Indicațiile terapeutice autorizate**

DCI VEDOLIZUMABUM (DC ENTYVIO)	DCI MIRIKIZUMABUM (DC OMVOH)
Entyvio este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă, 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 $\alpha$ ).	OmvoH este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, care nu au avut un răspuns adecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un tratament biologic.

Prin urmare, medicamentul cu **DCI VEDOLIZUMABUM (DC ENTYVIO)** corespunde definiției comparatorului din O.M.S. 861/2014, pentru segmentul de pacienți adulți cu colită ulcerativă, 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 $\alpha$ ).



**II. Calculul costului terapiei, conform OMS 861/2014, actualizat, Anexa nr.2, cap. I, lit. A, pct.23 :**

”NOTĂ:

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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează 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.”**

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA aprobat de către Ministerul Sănătății la data evaluării  
pentru medicamentul cu DCI MIRIKIZUMABUM**

Nr. crt.	Denumire produs	Ambalaj	Preț Amănuntul maximal cu TVA
1	OMVOH 100 mg	2 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute cu 1 ml de sol.	10 883,65 lei
2	OMVOH 300 mg	Cutie cu 1 flac. din sticlă cu 15 ml conc. pt. sol. perf.	10 883,65 lei

**Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării  
pentru medicamentul cu DCI VEDOLIZUMABUM**

Nr. crt.	Denumire produs	Ambalaj	Preț Amănuntul maximal cu TVA
1	ENTYVIO 108 mg	1 stilou injector (pen) preumplut care conține 108 mg vedolizumab	1 765,45 lei
2	ENTYVIO 300 mg	Cutie cu 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	6 848,26 lei



➤ **Calculul costului terapiei cu DCI MIRIKIZUMABUM (DC OMVOH)**

Conform RCP:

Doza de inducție este de 300 mg, administrată în perfuzie intravenoasă pe parcursul a minimum 30 de minute în săptămânile 0, 4 și 8. Doza de întreținere este de 200 mg (mai exact, două seringi preumplute sau două stilouri injectoare preumplute), care se administrează prin injecție subcutanată la intervale de 4 săptămâni după finalizarea regimului de inducție.

**Costul terapiei pentru anul 1:**

3 adm. doza inducție Omvoh 300mg x 10883,65 + 11 adm. doza întreținere Omvoh 100mg x 10883,65 = 152 371,10 lei

**Costul terapiei pentru anul 2:**

13 adm. doza întreținere Omvoh 100mg x 10883,65 = 141 487,45 lei

**Costul terapiei pentru anul 3:**

13 adm. doza întreținere Omvoh 100mg x 10883,65 = 141 487,45 lei

**Costul total al terapiei pentru 3 ani calendaristici = 435 346,00 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI VEDOLIZUMABUM (DC ENTYVIO)**

Conform RCP:

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.

**Costul terapiei pentru anul 1:**

2 adm. doza inducție Entyvio 300mg x 6848,26 + 25 adm. doza întreținere Entyvio 100mg x 1765,45 = 57 832,77 lei

**Costul terapiei pentru anul 2:**

26 adm. doza întreținere Entyvio 108 mg x 1765,45 = 45 901,70 lei

**Costul terapiei pentru anul 3:**

26 adm. doza întreținere Entyvio 108 mg x 1765,45 = 45 901,70 lei

**Costul total al terapiei pentru 3 ani calendaristici = 149 636,17 lei**

Costul terapiei medicamentului evaluat față de comparator, per pacient, pentru 3 ani de zile

Denumire produs	Impact bugetar
OMVOH 100 mg și OMVOH 300 mg	+ 190,93 %
ENTYVIO 108 mg și ENTYVIO 300 mg	

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată că medicamentul cu DCI **MIRIKIZUMABUM** generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pentru 3 ani calendaristici.

## 6. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie</b>	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
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: <b>(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;</b> (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
<b>TOTAL</b>	<b>65</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI MIRIKIZUMABUM și DC OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** 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, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt.*

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.



## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI MIRIKIZUMABUM și DC OMVOH 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, OMVOH 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, pentru indicația „*OmvoH este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu formă moderată până la severă de colită ulcerativă activă, care nu au avut un răspuns adecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un tratament biologic*”.

### Referințe bibliografice :

1. RCP OMVOH ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159252/anx\\_159252\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159252/anx_159252_ro.pdf))
2. RCP ENTYVIO ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161706/anx\\_161706\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240216161706/anx_161706_ro.pdf))
3. EPAR OMVOH ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/omvoh-epar-public-assessment-report_en.pdf))
4. AVIZ HAS ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3497164/fr/omvoh-mirikizumab-rectocolite-hemorragique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497164/fr/omvoh-mirikizumab-rectocolite-hemorragique))
5. NICE Guidance (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta925>)
6. SMC Advice (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mirikizumab-omvoh-abb-smc2650/>)
7. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/975/>)
8. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
9. H.G. Nr. 720/2008 republicată
10. O.M.S. 2408/2023, actualizat.

Raport finalizat la data de 05.08.2024

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**