



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FILGOTINIBUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic

Data depunerii dosarului

13.09.2023

Numărul dosarului

28507

PUNCTAJ: 95



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FILGOTINIBUM

1.2. DC: Jyseleca 100 mg comprimate filmate; Jyseleca 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AA45

1.4 Data eliberării APP: 24 septembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: GALAPAGOS NV - BELGIA

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	Comprimat filmat	
Concentrație	100mg	200 mg
Calea de administrare	Administrare orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.	

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.	
Concentrație	100 mg	200 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3406,63 RON	3406,63 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	113,55 RON	113,55 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Jyseleca este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu filgotinib trebuie început de către un medic cu experiență în tratamentul colitei ulcerative.

Tratament de inducție: Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu colită ulcerativă care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu filgotinib 200 mg o dată pe zi pot oferi o



ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu filgotinib.

Tratament de întreținere: Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi.

La adulții cu risc crescut de TEV (tromboembolism venos), MACE (evenimente adverse cardiovasculare majore) și afecțiuni maligne, doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

Mod de administrare

Administrare orală. Jyseleca poate fi administrat cu sau fără alimente. Nu a fost studiat dacă comprimatele pot fi divizate, sfărâmate sau mestecate și se recomandă înghițirea comprimatelor întregi.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Filgotinib trebuie utilizat doar dacă nu există alternative de tratament adecvate la pacienții:

- cu vârsta de 65 ani și peste;
- cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi cei care fumează sau care au fumat o perioadă îndelungată);
- cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curențe sau antecedente de afecțiuni maligne).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții cu colită ulcerativă cu vârsta de 65 ani și peste, doza recomandată este de 200 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de inducție și de 100 mg, cu administrare o dată pe zi pentru tratamentul de întreținere. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă. Filgotinib nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). O doză de filgotinib 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea filgotinibului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC DM Regulatory Consulting SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI FILGOTINIBUM și DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate;



Jyseleca 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică *tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, respectiv un agent biologic*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Solicitantul a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a studiului clinic „Combined Phase 2b/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Filgotinib in the Induction and Maintenance of Remission in Subjects with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis”, Protocol nr. GS-US-418-3898, version 2.0 Nr. EudraCT 2016-001392-78 conform autorizației ANMDMR nr. 4953E/15.12.2016. Studiul s-a desfășurat în 7 centre din România: Spitalul Clinic Județean Mureș (Țirgu Mureș), Spitalul Clinic Colentina (București), SC Centrul Medical Țuculanu SRL (Timișoara), CMI Dr. Tîrnăveanu Amelita (Oradea), Spitalul Universitar de Urgență București (București), SC Cabinet Particular Policlinic Algomed SRL (Timișoara), SC Medlife SA (București).

Colita Ulcerativă

Reprezintă o boală cronică inflamatorie și ulcerativă care afectează mucoasa colonică și se manifestă cel mai frecvent prin diaree cu sânge. Afectarea începe la nivelul rectului și poate rămâne localizată la acest nivel (proctită ulcerativă) sau se poate extinde la nivelul întregului colon.

Scaunele diareice cu sânge, de intensitate și durată variabile, sunt intercalate cu perioade asimptomatice. De obicei atacul are debut insidios, crampe abdominale inferioare ușoare și scaune cu mucus și sânge.

Când ulcerațiile sunt limitate la zona rectosigmoidiană, scaunul poate fi normal, dar evacuările rectale de mucus încărcat cu eritrocite și leucocite însoțesc sau apar între mișcărilor intestinale. Simptomele sistemice sunt absente sau ușoare.

Când ulcerațiile se extind proximal, scaunele devin moi și pacienții pot prezenta peste 10 mișcări intestinale/zi, deseori însoțite de crampe severe și tenesme rectale dureroase, inclusiv pe parcursul nopții. Scaunele pot fi apoase sau pot conține mucus, sânge și puroi.

Colita toxică sau fulminantă se manifestă prin diaree violentă cu debut brusc, febră până la 40^oC, durere abdominală, semne de peritonită și toxemie profundă. În decurs de ore-zile, colonul pierde tonusul muscular și începe să se dilate. Colita toxică reprezintă o urgență medicală care apare de obicei spontan în evoluția colitei extrem de severe, uneori putând fi precipitată de medicamentele antidiareice opioide sau anticolinergice. Perforația colonică poate apărea, crescând semnificativ mortalitatea.

Diagnosticul este confirmat prin sigmoidoscopie cu biopsie.

Colita ulcerativă poate fi însoțită de manifestări extraintestinale, în special artrită.



Evoluția colitei ulcerative este cronică, cu exacerbări repetate și perioade de remisiune. La aproximativ 10% dintre pacienți, atacul inițial devine fulminant, cu hemoragii masive, perforații sau sepsis și toxemie. Recuperarea completă după un singur atac este citată la alți 10% dintre pacienți.

Pacienții cu proctită ulcerativă localizată au cel mai bun prognostic. Manifestările sistemice severe, complicațiile toxice și degenerările maligne sunt neobișnuite iar extensia tardivă a bolii apare la 20-30% dintre pacienți. Intervențiile chirurgicale sunt rareori necesare, iar speranța de viață este normală.

Rpe termen lung, riscul de a dezvolta cancer de colon este mare și este proporțional cu durata bolii și porțiunea de colon care este afectată. Unele studii sugerează că inflamația microscopică susținută este un factor de risc și că administrarea 5-ASA pentru a controla inflamația are un rol protector.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ FILGOTINIBUM (JYSELECA)

Eficacitatea și siguranța administrării de filgotinib o dată pe zi au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, combinat de fază 2b/3 (SELECTION) la pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo Clinic 6-12; subscor endoscopic ≥ 2 ; subscor de sângerare rectală ≥ 1 ; subscor de frecvență a scaunului ≥ 1 ; și subscor de evaluare globală al medicului ≥ 2). SELECTION a inclus două studii de inducție (UC-1 și UC-2) urmate de un studiu de întreținere (UC-3), cu o durată totală de 58 de săptămâni de terapie. Pacienților li s-a permis să utilizeze doze stabile de terapii concomitente pentru colita ulcerativă, inclusiv aminosalicilați orali, corticosteroizi orali (doză echivalentă la prednison până la 30 mg/zi) și imunomodulatori (azatioprină, 6-MP sau metotrexat).

UC-1 a fost un studiu de inducție cu durata de 11 săptămâni la 659 de pacienți cu colită ulcerativă, naivi la terapia biologică și care au avut un răspuns neadecvat, au prezentat pierdere a răspunsului sau intoleranță la corticosteroizi sau imunomodulatori. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi (N = 245), filgotinib 100 mg o dată pe zi (N = 277) sau placebo (N = 137). La momentul inițial, 56% dintre pacienți aveau un subscor endoscopic de 3; 24% au primit doar corticosteroizi orali, 23% doar imunomodulatori, 7% corticosteroizi și imunomodulatori și 47% nu au primit nici corticosteroizi, nici imunomodulatori.

UC-2 a fost un studiu de inducție cu durata de 11 săptămâni la 689 de pacienți cu colită ulcerativă cu experiență biologică și care au avut un răspuns neadecvat, au prezentat pierdere a răspunsului sau intoleranță la un blocant al factorului de necroză tumorală (tumour necrosis factor, TNF) sau la vedolizumab. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi (N = 262), filgotinib 100 mg o dată pe zi (N = 285) sau placebo (N = 142). La momentul inițial, 78% dintre pacienți prezentau un subscor endoscopic de 3; la 85% eșuase cel puțin 1 blocant TNF anterior, la 52% eșuase tratamentul cu vedolizumab și la 43% eșuaseră cel puțin 1 blocant TNF și vedolizumab; 36%



au primit doar corticosteroizi orali, 13% doar imunomodulatori, 10% corticosteroizi și imunomodulatori și 41% nu au primit nici corticosteroizi, nici imunomodulatori.

Criteriul principal final de evaluare pentru UC-1 și UC-2 a fost proporția pacienților care au atins remisiunea clinică în săptămâna 10. Remisiunea clinică a fost definită ca un scor endoscopic SMC de 0 sau 1 (subscor endoscopic 0 definit ca normal sau afecțiune inactivă și subscor 1 definit ca prezență a eritemului, model vascular redus și absența friabilității), subscor de sângerare rectală de 0 (fără sângerare rectală) și o scădere cu cel puțin un punct a subscorului frecvenței scaunului de la momentul inițial pentru a atinge 0 sau 1. Criteriile secundare cheie de eficacitate au inclus remisiunea SMC, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 10.

UC-3 a fost un studiu de întreținere de 47 de săptămâni la 558 de pacienți cu colită ulcerativă care au obținut răspuns clinic sau remisiune în săptămâna 10 de la administrarea de filgotinib în UC-1 (N = 320) sau UC-2 (N = 238). Răspunsul clinic a fost definit ca o scădere a SMC de ≥ 3 puncte și o scădere de $\geq 30\%$ față de valoarea inițială, cu o scădere însoțitoare a subscorului de sângerare rectală de ≥ 1 punct sau o scădere absolută a subscorului de sângerare rectală de 0 sau 1. Pacienții au fost randomizați din nou în săptămâna 11 pentru primirea dozei de inducție de filgotinib sau placebo până în săptămâna 58. La fel ca în studiile UC-1 și UC-2, pacienților li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați orali sau imunomodulatori; cu toate acestea, s-a impus reducerea corticosteroizilor la trei săptămâni după intrarea în acest studiu. Criteriul principal final de evaluare a fost proporția pacienților care au atins remisiunea clinică în săptămâna 58. Criteriile secundare cheie de eficacitate au fost remisiunea SMC, remisiunea clinică susținută, remisiunea clinică fără corticosteroizi la 6 luni, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 58.

Rezultate clinice

În studiile UC-1 și UC-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au obținut remisiunea clinică în săptămâna 10 comparativ cu placebo (Tabelul 6). O proporție semnificativ mai mare de pacienți naivi biologic (UC-1) cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au atins remisiunea SMC, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 10 comparativ cu placebo.

Eficacitatea în grupul cu filgotinib 100 mg în comparație cu placebo nu a fost semnificativă statistic în săptămâna 10, nici în studiul UC-1, nici în studiul UC-2.

Tabelul 1. Proporția pacienților care îndeplinesc criteriile de eficacitate în săptămâna 10 în studiile de inducție UC-1 și UC-2

Criteriu principal final de evaluare n (%)	UC-1 Naivi biologic N = 659			UC-2 Cu experiență biologică ^a N = 689		
	FIL 200 mg N = 245	Placebo N = 137	Diferența de tratament și 95% ÎI	FIL 200 mg N = 262	Placebo N = 142	Diferența de tratament și 95% ÎI
Remisiune clinică ^b	64 (26,1%)	21 (15,3%)	10,8% (2,1%, 19,5%) p = 0,0157	30 (11,5%)	6 (4,2%)	7,2% (1,6%, 12,8%) p = 0,0103
Eșec și la TNF și la vedolizumab ^c	-	-	-	8/120 (6,7%)	1/64 (1,6%)	-
Remisiune SMC ^d	60 (24,5%)	17 (12,4%)	12,1% (3,8%, 20,4%) p = 0,0053	25 (9,5%)	6 (4,2%)	5,3% (-0,1%, 10,7%)
Remisiune endoscopică ^e	30 (12,2%)	5 (3,6%)	8,6% (2,9%, 14,3%) p = 0,0047	9 (3,4%)	3 (2,1%)	1,3% (-2,5%, 5,1%)
Remisiune histologică ^f	86 (35,1%)	22 (16,1%)	19,0% (9,9%, 28,2%) p < 0,0001	52 (19,8%)	12 (8,5%)	11,4% (4,2%, 18,6%)

ÎI: interval de încredere; FIL: filgotinib; SMC: Scorul Mayo Clinic.

- a Cu experiență biologică = pacienți care au prezentat anterior un răspuns neadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la un blocant TNF sau vedolizumab.
- b Criteriu principal final de evaluare. Remisiunea clinică a fost definită ca un scor endoscopic SMC de 0 sau 1 (subscor endoscopic 0 definit ca normal sau afecțiune inactivă și subscor de 1 definit ca prezență a eritemului, model vascular redus și absența friabilității), subscor de sângerare rectală 0 (fără sângerare rectală) și o scădere de cel puțin un punct în subscorul frecvenței scaunului de la valoarea inițială pentru a atinge 0 sau 1.
- c Analiza subgrupului pe baza pacienților cu eșec anterior al tratamentului cu un blocant TNF, cât și cu vedolizumab.
- d Remisiunea SMC a fost definită ca SMC ≤ 2 fără niciun subscor individual > 1.
- e Remisiunea endoscopică a fost definită ca un subscor endoscopic SMC de 0.
- f Remisiunea histologică a fost evaluată folosind scorurile histologice Geboes și definită ca gradul 0 de ≤ 0,3, gradul 1 de ≤ 1,1, gradul 2a de ≤ 2A,3, gradul 2b de 2B,0, gradul 3 de 3,0, gradul 4 de 4,0 și gradul 5 de 5,0.

Proporția pacienților din studiile UC-1 și UC-2 care au obținut un răspuns clinic a fost de 66,5% și respectiv 53,1% pentru pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg, comparativ cu 46,7% și, respectiv, 17,6% pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo în săptămâna 10.

În studiul de întreținere (UC-3), o proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg sau filgotinib 100 mg au atins remisiunea clinică în săptămâna 58 în comparație cu placebo. Proporția pacienților care au atins remisiunea clinică este prezentată în Tabelul 7. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au atins remisiunea SMC, remisiunea clinică susținută, remisiunea clinică fără corticosteroizi la 6 luni, remisiunea endoscopică și remisiunea histologică în săptămâna 58, comparativ cu placebo.

Rezultatele secundare cheie de eficacitate pentru tratamentul cu filgotinib 100 mg comparativ cu placebo nu au fost semnificative statistic în săptămâna 58.

Răspunsul endoscopic

Răspunsul endoscopic a fost definit ca un subscor endoscopic de 0 sau 1. Proporția pacienților din studiile clinice UC-1 și UC-2 care au obținut un răspuns endoscopic a fost de 33,9% și respectiv 17,2% pentru pacienții cărora

li s-a administrat filgotinib 200 mg, comparativ cu 20,4% și respectiv 7,7%, pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo, în săptămâna 10. În studiul UC-3, 40,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg versus 15,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au obținut un răspuns endoscopic în săptămâna 58.

Rezultatele privind calitatea vieții raportată la sănătate (HRQoL)

Pacienții cărora li s-a administrat filgotinib 200 mg au raportat creșteri (îmbunătățiri) în scorul total și în toate cele patru scoruri pe domenii ale chestionarului de boală inflamatorie intestinală ([IBDQ] simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială) în săptămâna 10 în studiile UC-1 și UC-2 și la săptămâna 58 în studiul UC-3.

Studiu de extensie pe termen lung

Pacienții care nu au obținut răspuns clinic sau remisiune în săptămâna 10 în studiile UC-1 sau UC-2 au avut opțiunea de a primi filgotinib 200 mg în regim deschis în studiul SELECTION LTE. După 12 săptămâni de tratament suplimentar cu filgotinib 200 mg în studiul SELECTION LTE, proporția pacienților din studiile UC-1 și UC-2 care au atins remisiunea parțială SMC a fost de 17,1% (12/70) și respectiv 16,7% (15/90) și răspunsul parțial SMC a fost atins de 65,7% (46/70) și respectiv 62,2% (56/90). Remisiunea parțială SMC a fost definită ca SMC parțial ≤ 1 și răspunsul parțial SMC a fost definit ca o reducere de ≥ 2 în SMC parțial și o reducere de cel puțin 30% față de scorul inițial de inducție, cu o scădere însoțitoare de ≥ 1 în subscorul de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală absolută de 0 sau 1.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 1 iunie 2022, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI filgotinibum și DC Jyseleca, este:

- **moderat** numai pentru tratamentul colitei ulcerative active moderată până la severă la femeile adulte care au avut un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratamentul convențional, cel puțin un anti-TNF α și vedolizumab;
- **insuficient** pentru femeile aflate în alte situații acoperite de indicația de autorizare de punere pe piață, adică la femeile adulte care au prezentat un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratament convențional, dar naiv la cel puțin un anti-TNF α și la vedolizumab;
- **insuficient** pentru bărbați.



Managementul terapeutic al CU este progresiv, definit ca ascendent și bazat pe diferite linii de tratament cu combinarea tratamentelor locale convenționale sau medicamente orale, cum ar fi 5 aminosalicilați, corticosteroizi și imunosupresoare.

Ca tratament de a doua linie al colitei ulcerative activă moderată până la severă (după eșec sau intoleranță la aceste tratamente conventionale), anti-TNF α (influximab, adalimumab, golimumab) reprezintă o alternativă terapeutică la chirurgie. Intervenția chirurgicală este necesară la aproximativ 25 până la 45% dintre pacienți din cauza lipsei de îmbunătățire a simptomelor sau complicațiilor bolii.

Ca tratament de a treia linie, sunt disponibile în prezent trei tratamente biologice sistemice: vedolizumab (anti integrină $\alpha 4\beta 7$), tofacitinib (inhibitor de JAK-kinază 1, 2 și 3) și ustekinumab (anti IL-12 și IL-23).

Toate aceste medicamente au fost considerate comparatori.

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 1 februarie 2023, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI filgotinibum și DC Jyseleca, este **moderat** pentru tratamentul rectocolitei hemoragice active moderată până la severă, la bărbații adulți care au prezentat un răspuns inadecvat, o pierdere a răspunsului sau o intoleranță la tratamentele convenționale, cel puțin un anti-TNF α și vedolizumab.

Raportul eficacitate/efecte adverse al filgotinibului la o doză de 200 mg/zi în tratamentul colitei ulcerative activă moderată până la severă este moderat la bărbați, având în vedere eficacitatea sa modestă în comparație cu placebo și profilul de toleranță. Există alternative de a 2-a și a 3-a linie de tratament. La bărbați, este puțin probabil ca JYSELECA (filgotinib) să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice, ca la femei.

Comisia de Transparență consideră că JYSELECA (filgotinib) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) în strategia de tratament. Rata de rambursare propusă: 35%.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 1 iunie 2022, filgotinib este recomandat în cadrul autorizației de punere pe piață, ca opțiune pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderată până la severă, când tratamentul convențional sau biologic nu poate fi tolerat, sau dacă boala nu a răspuns suficient sau a încetat să mai răspundă la aceste tratamente și dacă sunt respectate condițiile din acordul încheiat cu compania.

Tratamentul standard actual al pacienților adulți cu colită ulcerativă, după tratamentul standard, este reprezentat de inhibitorii TNF- α (adalimumab, golimumab sau influximab), tofacitinib, ustekinumab sau vedolizumab.

Dovezile din studiile clinice arată că filgotinib este mai eficient decât placebo pentru tratamentul colitei ulcerative moderată până la severă.



Nu există dovezi directe care să compare filgotinib cu tratamentele care sunt administrate după tratamentul convențional. Comparația indirectă sugerează că filgotinibul este probabil la fel de eficient ca majoritatea dintre acestea.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 8 aprilie 2022, SMC a acceptat filgotinib pentru utilizare în cadrul NHSScotland pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți fie la terapia convențională, fie la un agent biologic.

Filgotinib reprezintă o alegere suplimentară de tratament în clasa terapeutică a inhibitorilor janus kinazei (JAK).

Această recomandare se aplică numai în contextul unui aranjament aprobat al NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) care oferă rezultate de rentabilitate pe care s-a bazat decizia sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului 1297 din 16 mai 2022, concluziile evaluării tratamentului cu Jyseleca/Filgotinibum sunt:

- Pentru adulții cu colită ulcerativă moderată până la severă tratați cu terapie convențională care prezintă răspuns inadecvat, nu mai răspund sau prezintă intoleranță sau contraindicații, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate antagoniști ai TNF- α (adalimumab, golimumab sau infliximab), vedolizumab, ustekinumab sau tofacitinib.
- Pentru adulții cu colită ulcerativă moderată până la severă tratați cu terapie biologică care prezintă răspuns inadecvat, nu mai răspund sau prezintă intoleranță sau contraindicații **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate TNF- α (adalimumab, golimumab sau infliximab), vedolizumab, ustekinumab sau tofacitinib – în funcție de terapia anterioară.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 19 mai 2022 stabilește că **beneficiul suplimentar** al DC jyseleca pentru indicația:

- Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională, nu mai răspund sau au intoleranță sau contraindicație **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab sau golimumab) sau vedolizumab sau ustekinumab).



➤ Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat la, nu mai răspund sau sunt intoleranți la un agent biologic (antagonist al TNF- α sau inhibitor al integrinei sau inhibitor al interleukinei) **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (o modificare a terapiei cu vedolizumab sau tofacitinib sau ustekinumab sau un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab sau golimumab), fiecare luând în considerare aprobarea și terapia (terapiile) anterioare).

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

SC DM Regulatory Consulting SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI filgotinibum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în **11** state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează: Austria, Belgia, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Suedia, Țările de Jos.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, 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 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;

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

"**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."

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales **comparator** medicamentul cu DCI USTEKINUMAB.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 31.08.2023, DCI USTEKINUMAB este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 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 4, cu adnotarea „ **)1(concentrația 90 mg)".

Conform RCP STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută indicația este: „*STELARA este indicată în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*”.

DETM consideră că medicamentul cu DCI USTEKINUMAB respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
FILGOTINIBUM	Jyseleca	Cutie cu 1 flac. din PEID x 30 compr. film.	3406,63	113,55
USTEKINUMAB	Stelara 130 mg	Cutie cu 1 flac. de sticlă cu capacitatea de 30 ml x 26 ml sol.	10972,81	10972,81
USTEKINUMAB	Stelara 90 mg	Cutie cu 1 seringă de sticlă cu capacitate de 1 ml x 1 ml sol.	10972,81	10972,81



PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 4.12.2023

Calculul costului terapiei cu DC Jyseleca comprimate filmate

Conform RCP:

Tratament de inducție: Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi. Pentru pacienții cu colită ulcerativă care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu filgotinib 200 mg o dată pe zi pot oferi o ameliorare suplimentară a simptomelor. Pacienții care nu prezintă niciun beneficiu terapeutic după 22 de săptămâni de tratament trebuie să întrerupă tratamentul cu filgotinib.

Cost tratament perioada de inducție: $113,55 \times 70$ (10 săptămâni) = 7948,5 lei

Tratament de întreținere: Doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 200 mg o dată pe zi. La adulții cu risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne (vezi pct. 4.4), doza recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 100 mg, o dată pe zi. În cazul în care apare un episod acut al bolii, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare o dată pe zi. Pentru tratamentul pe termen lung trebuie să se utilizeze cea mai mică doză eficientă.

Cost tratament perioada de întreținere în primul an: 295 (365 -70 de zile) $\times 113,55 = 33497,25$ lei

Cost tratament în primul an: $7948,5 + 33497,25 = 41445,75$ lei

Cost tratament/an (anii 2 și 3): $365 \times 113,55 = 41445,75$ lei

Cost tratament/3 ani: $41445,75 \times 3 = 124337,25$ lei

Calculul costului terapiei cu Stelara

Conform RCP: Ca parte a schemei de tratament, prima doză de STELARA se administrează intravenos. Prima administrare subcutanată de 90 mg STELARA trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de STELARA 130 mg după cum este indicat în RCP (> 55 kg până la ≤ 85 kg doza recomandată este de 390 mg, respectiv 3 fl).

După doza iv: 1 administrare la 8 săpt + (52 de săptămâni – 8 = 44 + 52 + 52 (anii 2 și 3)) = 12,33 = 13 administrări

Cost tratament Stelara/3 ani: 1 doză i.v. $(3 \times 10972,81) + (13 \times 10972,81) = 32918,43 + 142646,53 = 175564,96$ lei



	Cost terapie/3 ani (lei)	% diferență
FILGOTINIBUM	124337,25	-29,17
USTEKINUMAB	175564,96	

Din calculul costului terapiei se observă că DC JYSELECA generează mai mult de 5% economii 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)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
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	15
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	0
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	
3.2. 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: (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; (*)	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	95

(*) 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)

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI FILGOTINIBUM și DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate; Jyseleca 200 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Jyseleca este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, repectiv un agent biologic*”, întrunește punctajul de includere 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 „SECTIUNEA 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”, subsecțiunea „G31 Imunosupresoare selective. G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI FILGOTINIBUM și DC Jyseleca 100 mg comprimate filmate; Jyseleca 200 mg comprimate filmate** pentru indicația terapeutică „*tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au prezentat un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapia convențională, repectiv un agent biologic*”.

Referințe bibliografice:

1. Rcp Jyseleca (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157901/anx_157901_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6862/filgotinib-jyseleca-abbreviated-final-april-2022-for-website.pdf>)
3. Raport IQWIG (https://www.iqwig.de/download/a21-155_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v2-0.pdf)
4. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5432/2022-05-19_AM-RL-XII_Filgotinib_D-743_BAnz.pdf)
5. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20059_JYSELECA_PIS_INS_AvisDef_CT20059.pdf)
6. Raport HAS 2022 (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19520_JYSELECA_INS_PIC_AvisDef_CT%2019520.pdf)
7. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta792/resources/filgotinib-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82611613942981>)
8. RCP Stelara (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160886/anx_160886_ro.pdf)
9. 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, Publicată în M.Of. 31.08.2023
10. 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, Publicat în M.Of. 28.04.2023

11. *ORDIN Nr. 2408 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, Publicat în M.Of. 04.12.2023.*

Raport finalizat la data de: 20.12.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

