



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SECUKINUMABUM

INDICAȚIE: Artrită idiopatică juvenilă (AIJ):

în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională

în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională

Data depunerii dosarului

04.12.2023

Numărul dosarului

37768

PUNCTAJ: 35/65

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: SECUKINUMABUM

1.2. DC: Cosentyx 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut

1.3 Cod ATC: L04AC10

1.4 Data eliberării APP: 15 ianuarie 2015

1.5. Deținătorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă (injecție)	
Concentrație	75 mg în 0,5 ml	150 mg în 1 ml
Calea de administrare	Injecție subcutanată	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută x 0,5 ml sol. inj.	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat în 04.03.2024:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 seringă preumplută x 0,5 ml sol. inj.	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.
Concentrație	75 mg în 0,5 ml	150 mg/ml
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	1442,59 RON	2366,56 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1442,59 RON	2366,56 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Artrită idiopatică juvenilă (AIJ)

Artrita asociată entezitei (AAE): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională.

Artrită psoriazică juvenilă (APsJ): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională.

Doze și mod de administrare

Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx.

Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală și se administrează prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg.

Greutatea corporală la momentul administrării	Doza recomandată
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Datele disponibile sugerează faptul că, de obicei, se obține un răspuns clinic într-un interval de 16 săptămâni de tratament. Trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului la pacienții care nu prezintă răspuns într-un interval de 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți care prezintă un răspuns inițial parțial pot obține ulterior îmbunătățiri la continuarea tratamentului după cele 16 săptămâni.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală / insuficiență hepatică

Cosentyx nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind administrarea dozelor.

Copii

Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii cu vârsta sub 6 ani, în categoriile artritei idiopatice juvenile (AIJ) AAE și APSJ nu au fost stabilite.

Precizare DETM

Deținătorul autorizației de punere pe piață, NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - IRLANDA, prin reprezentanțul Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația terapeutică *Artrită idiopatică juvenilă (AIJ)*:

- în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională

- în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Artrita idiopatică juvenilă

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni, care cuprinde toate formele de artrită ce debutează înainte de vârsta de 16 ani și persistă mai mult de 6 săptămâni. AIJ este cea mai frecventă boală reumatică cronică a copilăriei și o cauză principală a deficitului funcțional pe termen scurt și lung. Incidența și prevalența variază de la 2-20 și respectiv de la 16-150 la 100000 de locuitori. Se disting:

Artrita sistemică juvenilă (sAIJ), cu o distribuție egală pe sexe, nu are o preferință pentru vârsta de debut. Este caracterizată prin artrită însoțită sau precedată de febră cotidiană documentată, cu o durată de cel puțin 2 săptămâni, plus cel puțin una dintre următoarele:

- Erupecie eritematoasă, roz somon, evanescentă, ce însoțește de obicei febra;
- Limfadenopatie simetrică generalizată;
- Hepato- și splenomegalie;
- Serozită (pericardită, revărsat pleural, rar peritonită).

Pacienții cu artrită sistemică juvenilă pot dezvolta o complicație amenințătoare de viață, sindromul de activare macrofagică (SAM); acesta poate să apară la 5-8% dintre pacienți și se caracterizează prin debut brusc al febrei susținute, pancitopenie, hepatomegalie, insuficiență hepatică, coagulopatie cu manifestări hemoragice și simptome neurologice, iar biologic transaminaze, trigliceride și feritină semnificativ crescute. SAM este o afecțiune severă cu o evoluție potențial fatală, astfel încât recunoașterea rapidă a manifestărilor clinice și de laborator, precum și intervenția terapeutică imediată sunt imperative. Abordarea terapeutică convențională este reprezentată de administrarea corticoterapiei (pulsaterapie cu metilprednisolon intravenos) în asociere cu ciclosporină și de terapiile biologice disponibile.

Oligoartrita juvenilă reprezintă 50-80% din AIJ. Afectează 4 sau mai puține articulații în primele 6 luni de boală. Clasificarea ILAR distinge 2 subseturi suplimentare:

- *Persistentă*, dacă artrita rămâne limitată la 4 sau mai puține articulații în evoluția bolii;
- *Extensivă*, dacă artrita se răspândește la mai mult de 4 articulații după primele 6 luni de boală.

Majoritatea acestor cazuri evoluează cu debut precoce al bolii (înainte de vârsta de 6 ani) și predilecție pentru sexul feminin. Principala complicație este afectarea oculară, reprezentată de uveita anterioară cronică non-granulomatoasă, care poate cauza pierderea acuității vizuale.

Poliartrita juvenilă cu factor reumatoid (FR) negativ reprezintă artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de boală, în absența FR și se poate manifesta sub forma a cel puțin 3 fenotipuri diferite:

- Primul, asemănător cu oligoartrita cu debut precoce, cu excepția numărului de articulații afectate în primele 6 luni de boală și se caracterizează prin artrită asimetrică, vârstă tânără la debut, predominanță feminină, prezența anticorpilor antinucleari frecventă, risc crescut de iridociclită și asociere cu HLA-DRB1*0801;

- Al 2-lea subtip se aseamănă cu artrita reumatoidă seronegativă la adulți, debut tardiv și absența anticorpilor antinucleari;
- Al 3-lea subtip este cunoscut sub numele de „sinovită uscată” și asociază tumefacție articulară discretă însoțită de rigiditate importantă și contractură în flexie. Acest subset asociază frecvent răspuns slab la tratament și caracter distructiv.

Poliartrita juvenilă cu factor reumatoid (FR) pozitiv reprezintă artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție, cu prezența FR de tip Ig M la cel puțin două determinări la 3 luni distanță. Se observă mai ales la fete la vârsta adolescenței. Manifestările extraarticulare severe sunt foarte rare și includ regurgitarea aortică severă care necesită înlocuirea valvei aortice.

Artrita asociată entezitei reprezintă 5-10% din cazurile de AIJ; este o spondilartrită nediferențiată ce evoluează pe teren HLA-B27 pozitiv, cu FR și anticorpi antinucleari negativi. Afectează mai ales băieții cu vârsta peste 6 ani, caracterizându-se prin asocierea entezitei cu artrita. Sacroiliita poate fi prezentă, în unele cazuri boala progresând către tabloul clinic al spondilitei anchilozante.

Artrita psoriazică juvenilă reprezintă coexistența artritei și a erupției psoriazice (psoriazis vulgar); când erupția lipsește, artrita se asociază cu oricare două din următoarele:

- Istoric familial de psoriazis la o rudă de gradul întâi
- Dactilita (adpect de deget „în cârnat”)
- Pitting unghial sau onicoliză.

Artrita nediferențiată reprezintă 10-15% din cazurile de AIJ și include pacienții care nu îndeplinesc criteriile pentru nicio categorie sau care îndeplinesc criteriile pentru mai mult de o categorie.

Clasificarea actuală a AIJ a fost realizată de grupul de lucru pediatric din cadrul Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie, introducându-se unificarea termenului de AIJ și împărțirea în 7 categorii de boală (Artrita sistemică, Oligoartrita (persistentă și extensivă), Poliartrita cu FR pozitiv, Poliartrita cu FR negativ, Artrita psoriazică, Artrita asociată entezitei, Artrita nediferențiată), pe baza manifestărilor clinice și de laborator prezente în primele 6 luni de evoluție a bolii.

Termenul AIJ cuprinde un grup heterogen de afecțiuni ce pot evolua de la o boală ușoară, blândă, până la forme severe, rapid progresive. Prognosticul AIJ este variabil și este dificil de apreciat la debutul bolii dacă se va atinge remisiunea sau boala devine persistentă, rapid erozivă, cu risc ridicat de deficite funcționale.

Riscul cel mai mare de handicap fizic este la formele cu debut poliarticular. Formele cu afectare simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, cu activitate inflamatorie persistentă, cu apariția precoce a nodulilor reumatoizi și eroziunilor în asociere cu prezența FR au prognostic nefavorabil, realizând uneori până la 5 ani de la debut, artrite deformante severe. Poliartrita FR negativă are un prognostic variabil, ceea ce arată heterogenitatea subtipului.



Conduita terapeutică în AIJ trebuie realizată de o echipă multidisciplinară care să conțină reumatologi și pediatri, experți clinici în reabilitare pediatrică, educație medicală, monitorizare clinică și medicamentoasă, integrare școlară, nutriție, asistență familială, socială și asistare psihologică, dacă este cazul.

Terapia non-farmacologică este necesară în abordarea oricărui pacient cu AIJ și se referă la activități sportive regulate (înot, ciclism), dar și la fizioterapie și terapie ocupațională. Mai pot fi necesare dispozitive ortopedice sau chiar intervenții chirurgicale.

Terapia simptomatică se referă la AINS și la corticoterapie (intraarticular sau sistemică).

Dintre AINS aprobate pentru utilizare la copii cele mai frecvente includ naproxenul, ibuprofenul, indometacinul și meloxicamul, dar utilizarea ca monoterapie nu este recomandată mai mult de 2 luni dacă boala este încă activă.

Corticoterapia intraarticulară este frecvent folosită în evoluția AIJ, în special în formele oligoarticulare. Se folosește în special triamcinolon, cu sau fără ghidaj ecografic.

Corticoterapia sistemică este rezervată în general pentru gestionarea manifestărilor extraarticulare (febră înaltă care nu răspunde la AINS, anemie severă, miocardită, pericardită, SAM).

Terapia remisivă se referă la administrarea de methotrexat sau sulfasalazină.

Methotrexatul este considerat medicament de elecție pentru artrita activă, persistentă, cea mai mare eficacitate fiind demonstrată la pacienții cu oligoartrită forma extensivă.

Sulfasalazina este utilizată în special în artrita asociată entezitei.

Terapia biologică reprezintă o opțiune terapeutică foarte importantă pentru pacienții cu AIJ care nu au răspuns la terapiile cu DMARDc (Disease-modifying antirheumatic drugs convenționale). Și-au demonstrat eficacitatea: etanercept (primul biologic înregistrat pentru tratamentul copiilor cu formă poliarticulară de AIJ), adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, anakinra, canakinumab, tocilizumab.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ SECUKINUMABUM (Cosentyx)

Eficacitatea și siguranța secukinumab au fost evaluate la 86 pacienți într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, determinat de episoade, cu 3 părți, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 18 ani, cu AAE sau APsJ active, diagnosticate pe baza unor criterii modificate de clasificare a AIJ ale Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie (ILAR). Studiul a constatat într-o parte deschisă (Partea 1) în care toți pacienții au administrat secukinumab până în săptămâna 12. Pacienții care au prezentat un răspuns AIJ ACR 30 în săptămâna 12 au intrat în Partea 2 faza dublu-oarbă și au fost randomizați 1:1 pentru a continua tratamentul cu secukinumab sau pentru a începe tratamentul cu placebo (retragere randomizată) până în săptămâna 104 sau până la apariția unui episod acut. Pacienții care au prezentat un astfel de episod acut au început tratamentul deschis cu secukinumab până în săptămâna 104 (Partea 3).

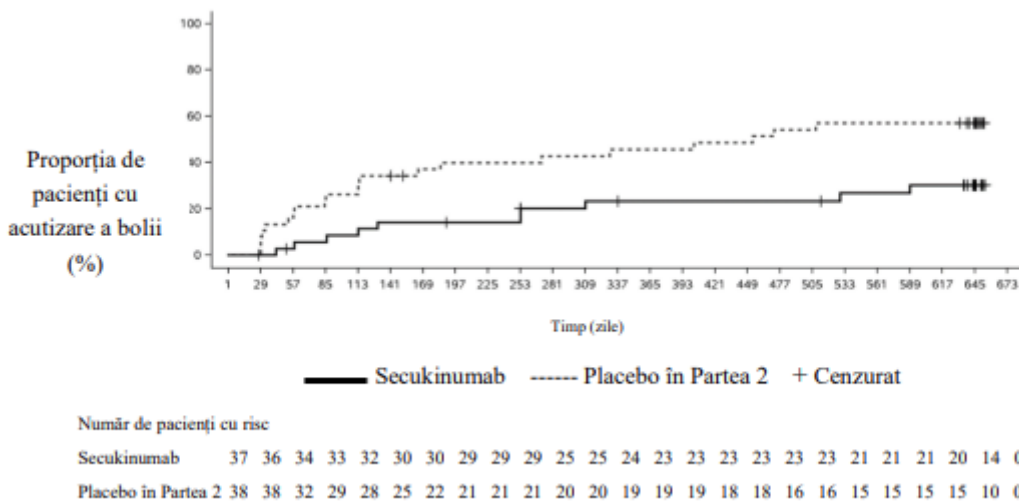
La înrolarea în studiu, subtipurile de pacienți cu AIJ au fost: 60,5% AAE și 39,5% APsJ, care fie au avut un răspuns inadecvat, fie nu au tolerat ≥ 1 medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MAMB) și ≥ 1 medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS). La momentul inițial, a fost raportată utilizarea MTX la 65,1% dintre pacienți; (63,5% [33/52] dintre pacienții cu AAE și 67,6% [23/34] dintre pacienții cu APsJ). Au fost tratați concomitent cu sulfasalazină 12 din 52 pacienți cu AAE (23,1%). Pacienții cu o greutate corporală la momentul inițial < 50 kg (n=30) au administrat o doză de 75 mg și pacienții cu o greutate corporală ≥ 50 kg (n=56) au administrat o doză de 150 mg. La momentul inițial, vârsta a variat între 2 și 17 ani, cu 3 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 6 ani, 22 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani și 61 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani. La momentul inițial, scorul activității artritei juvenile (Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)-27) a fost 15,1 (SD:7,1).

Criteriul final principal a fost timpul până la un episod acut în perioada de retragere randomizată (Partea 2). Episodul de acutizare a bolii a fost definit ca o agravare de $\geq 30\%$ a minimum trei din șase criterii de răspuns AIJ ACR și o ameliorare de $\geq 30\%$ a nu mai mult de un criteriu din cele șase criterii de răspuns AIJ ACR și un minimum de două articulații active.

La sfârșitul Părții 1, 75 din 86 (87,2%) pacienți au demonstrat un răspuns AIJ ACR 30 și au intrat în Partea 2.

Studiul a atins criteriul final principal, demonstrând o prelungire semnificativă din punct de vedere statistic a timpului până la acutizarea bolii, la pacienții tratați cu secukinumab, comparativ cu placebo în Partea 2. Riscul de acutizare a fost redus cu 72% la pacienții care au administrat secukinumab comparativ cu pacienții care au administrat placebo în Partea 2 (Riscul relativ=0,28, Î 95%: 0,13 la 0,63, $p < 0,001$) (Figura 2 și Tabelul 11). În timpul Părții 2, un total de 21 pacienți din grupul placebo a prezentat un eveniment de acutizare (11 APsJ și 10 AAE) comparativ cu 10 pacienți din grupul secukinumab (4 APsJ și 6 AAE).

Estimările Kaplan-Meier privind timpul până la acutizarea bolii în Partea 2



Analiza timpului până la acutizarea bolii din punctul de vedere al supraviețuirii – Partea 2

	Secukinumab (N=37)	Placebo în Part 2 (N=38)
Numărul de episoade acute la sfârșitul Părții 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Estimări Kaplan-Meier:		
Mediană, în zile (Î 95%)	NC (NC, NC)	453,0 (114,0, NC)
Incidență fără episoade de acutizare la 6 luni (Î 95%)	85,8 (69,2, 93,8)	60,1 (42,7, 73,7)
Incidență fără episoade de acutizare la 12 luni (Î 95%)	76,7 (58,7, 87,6)	54,3 (37,1, 68,7)
Incidență fără episoade de acutizare la 18 luni (Î 95%)	73,2 (54,6, 85,1)	42,9 (26,7, 58,1)
Risc relativ la placebo: Estimare (Î 95%)	0,28 (0,13, 0,63)	
Valoare p test log-rank stratificat	<0,001**	
<p>Analiza a fost efectuată la toți pacienții randomizați care au administrat minimum o doză din medicamentul studiat în Partea 2.</p> <p>Secukinumab: toți pacienții care nu au administrat placebo. Placebo în Partea 2: toți pacienții care au administrat placebo în Partea 2 și secukinumab în altă(e) perioadă (perioade). NC = nu se poate calcula. ** = Semnificativ din punct de vedere statistic la nivel de semnificație unilaterală 0,025.</p>		

În Partea 1 deschisă, toți pacienții au administrat secukinumab până în săptămâna 12. În săptămâna 12, 83,7%, 67,4% și 38,4% dintre copii au fost respondenți AIJ ACR 50, 70, respectiv 90 (Figura 3). Debutul acțiunii secukinumab a avut loc devreme, în săptămâna 1. În săptămâna 12, scorul JADAS-27 a fost de 4,64 (SD:4,73) și scăderea medie față de valoarea inițială a JADAS-27 a fost -10,487 (SD:7,23).

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 9 noiembrie 2022, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx, este **important** pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile:

Artrita asociată entezitei (AAE): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională.

Artrită psoriazică juvenilă (APsJ): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională.

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este un termen care desemnează un grup heterogen de reumatisme inflamatorii de cauză necunoscută, care afectează copiii sub 16 ani pe o durată mai mare de 6 săptămâni. Ele provoacă dizabilitate semnificativă din cauza intensității durerii și pot fi responsabile pentru distrugerea articulațiilor sau remodelarea osoasă.

Scopul tratamentului AIJ este de a reduce inflamația pentru a ameliora durerea și rigiditatea și, de asemenea, pentru a preveni sau a încetini deteriorarea articulațiilor.

Au fost considerați comparatori relevanți clinic adalimumab (humira) și etanercept (enbrel) pentru artrita asociată entezitei și etanercept (enbrel) și tofacitinib (xeljanz) pentru artrita psoriazică juvenilă. Sunt considerați comparatori non-medicamentoși reabilitarea funcțională, fizioterapia și terapia ocupațională.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Pe site-ul NICE este menționat că evaluarea secukinumab/cosentyx în tratamentul artritei idiopatice juvenile (Artrita asociată entezitei și Artrită psoriazică juvenilă) este în desfășurare din 2020.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru secukinumab/cosentyx în tratamentul artritei idiopatice juvenile.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului 1433 (A22-68) din 10 octombrie 2022 secukinumab ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat pentru tratamentul **artritei psoriazice juvenile active**, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; a fost considerată terapie de comparație adecvată – terapia cu etanercept.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 5 ianuarie 2023 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al secukinumab ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat pentru tratamentul **artritei psoriazice juvenile active**, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**.

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

Novartis Pharma Services România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în **10** state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Luxemburg, Slovacia, 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 asigurății, 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 ETANERCEPTUM și DC Enbrel.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 21.12.2023, DCI ETANERCEPTUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31 Imunosupresoare selective G31e Artrita juvenilă la poziția 1, cu adnotarea „**1”. 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.

Conform RCP Enbrel 25 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Enbrel 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută indicația este: „**Tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu metotrexat sau intoleranță la acest tratament. Tratamentul artritei asociate cu entezită la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul convențional sau intoleranță la acest tratament**”.

DETM consideră că DCI Etanerceptum respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului doar **pentru adolescenții începând cu vârsta de 12 ani**. Calculul costului terapiei s-a efectuat doar pentru acest grup de vârstă.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1**

„ Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și

dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

1. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1 - 5):

1. Vârsta și greutate:

1.1. pacienți cu vârsta între 1 - 18 ani pentru tocilizumab subcutanat;

1.2. pacienți cu vârstă între 2 - 18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab intravenos;

1.2. pacienți cu vârstă între 6 - 18 ani pentru abatacept;

1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară sau cu formă oligoarticulară extinsă care afectează în evoluție 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;

- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)

- antigenul HLA-B27 prezent

- uveita anterioară acută

- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis, sau artrita și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înțepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. AIJ sistemică definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistемice:

- erupție eritematoasă fugace;

- adenomegalii multiple;

- hepatomegalie și/sau splenomegalie;

- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se află într-una dintre următoarele situații:

3.1 Persistența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10 - 15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni - sau

- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni - sau

3.2 Indiferent de forma de încadrare inițială o artrita activă (articulație tumefiată și/sau cu mobilitate diminuată, dureroasă la mișcare și presiune) restanta în ciuda tratamentului cu metotrexat/sulfasalazină și a 3 administrări de CST intraarticular (evaluare la minim o luna de la ultima administrare).

3.3. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.4. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR \geq 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);;

- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;

- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

Confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT).

Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de formă de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original) în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

- în tratamentul artritei asociate entezitei la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab recomandată este:

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original) în asociere cu metotrexat se administrează la:

- pacienții diagnosticați cu AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartrite extinse la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- **tratamentul artritei psoriazice la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni**

- **tratamentul artritei asociate entezitei la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni.**

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) Tratamentul cu abatacept în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) Tratamentul cu tocilizumab în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul artritei juvenile idiopatice, forma sistemică la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.

- în tratamentul artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și forma oligo-articulară extinsă, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze și mod de administrare:

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. Intravenos:

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. Subcutanat

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

e) Tratamentul cu golimumab se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);

b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau

c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus - like.

V. Precauții

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-

hepatită A și anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinare obligatorii, precum și dovada vaccinelor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada că pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boală activă la care medicul curant consideră că terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatită A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicelă și hepatită A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (AC anti varicelă de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare și cortizonice:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi;
- azatioprina $\geq 1 - 3$ mg/kg/zi;
- ciclofosfamida $\geq 0,5 - 2$ mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și/sau doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menționate anterior și efectuarea vaccinelor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinelor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorei legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți și medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, 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, republicată, cu modificările și completările ulterioare, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;



- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatitice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker al infecției cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu" București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria" Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu" Timișoara.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, 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, republicată, cu modificările și completările ulterioare."

DETM consideră că medicamentul cu DCI Etanercept respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului parțial, **pentru segmentul de vârstă copii începând cu vârsta de 12 ani**. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator pentru copiii cu AIJ începând cu vârsta de 12 ani.

Calculul costului terapiei a fost efectuat față de medicamentul inovativ (DC Enbrel) chiar dacă există medicamente biosimilare, pentru că în România, conform CANAMED/Ordinului 2408/2023 actualizat, nu este prezent etnercept biosimilar cu concentrația de 25 mg.

Tabelul nr. 1 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
SECUKINUMABUM	Cosentyx	Cutie cu 1 seringă preumplută x 0,5 ml sol. inj..	1442,59	1442,59
SECUKINUMABUM	Cosentyx	Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.	2366,56	2366,56
ETANERCEPTUM	Enbrel 25 mg	Cutie x 4 seringi preumplute +4 tampoane cu alcool medicinal	1481,42	370,35
ETANERCEPTUM	Enbrel 50 mg	Cutie x 4 stilouri injectoare preumplute (pen) + 4 tampoane cu alcool medicinal	2951,10	737,77

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

*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 04.03.2024

Calculul costului terapiei cu DC Cosentyx

Conform RCP: Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală și se administrează prin injecție subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de doza lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg.

Greutatea corporală la momentul administrării	Doza recomandată
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Pentru copiii cu greutatea < 50 kg: (5+11) în primul an + 12 + 12 (pentru anii 2 și 3) = 16 + 12+ 12= 40 de doze x 1442,59 = **57703,6 LEI/3 ani**

Pentru copiii cu greutatea ≥ 50 kg: $40 \times 2366,56 = 94662,4$ LEI/3 ani

Calculul costului terapiei cu Imbruvica 140 mg

Conform RCP și protocol: Doza recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maxim de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze sau 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Cost tratament Enbrel:

Pentru doza maximă de 25 mg/săptămână: $52 \times 2 \times 3 = 312$ de administrări $\times 370,35 = 115549,2/3$ ani

Pentru doza maximă de 50 mg/săptămână: $52 \times 3 = 156$ de administrări $\times 737,77 = 115092,12$ lei/3 ani

	Cost terapie/ 3 ani (lei)	% diferență
Cosentyx 75 mg	57703,6	-50,06
Enbrel 25 mg	115549,2	
Cosentyx 150 mg	94662,4	-17,75
Enbrel 50 mg	115092,12	

Din calculul costului terapiei se observă că DCI SECUKINUMABUM generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj pentru copii și adolescenți de 6-12 ani	Punctaj pentru adolescenți începând cu 12 ani
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15	15

2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport	0	0
2.4. 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) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea. fără restricții comparativ cu RCP	0	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, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și	20	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; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.		
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	0	30
TOTAL	35	65

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut, pentru indicația „*în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională*”, 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 C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” **pentru adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI SECUKINUMABUM și DC Cosentyx 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută; Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut** pentru indicația terapeutică „Artrită idiopatică juvenilă (AIJ)”

Artrita asociată entezitei (AAE): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei asociate entezitei active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională.

Artrită psoriazică juvenilă (APJ): Cosentyx, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice juvenile active, la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste această vârstă, a căror boală a răspuns inadecvat la terapia convențională sau care nu pot tolera terapia convențională” – **cu aplicabilitate pentru adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.**

Referințe bibliografice:

1. RCP Cosentyx (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230526159371/anx_159371_ro.pdf)
2. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a22-68_secukinumab_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
3. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19917_COSENTYX_AJI_PIC_EI_AvisDef_CT19917.pdf)
4. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5810/2023-01-05_AM-RL-XII_Secukinumab_D-844_BAnz.pdf)
5. Mențiune NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/qid-ta10598>)
6. RCP Enbrel (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231214161002/anx_161002_ro.pdf)
7. 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. 21.12.2023
8. 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
9. 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. 04.03.2023



10. *ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 29.12.2023.*

Raport finalizat la data de: 05.03.2024

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