



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GUSELKUMABUM

INDICAȚIE: Tremfya este indicat 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 cu medicamente biologice

Data depunerii dosarului **04.03.2026**

Număr dosar **15951**

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Guselkumabum

1.2. DC: Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L04AC16

1.4. Data primei autorizări: 10 noiembrie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgie

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	<i>soluție injectabilă</i>
Concentrații	<i>100 mg; 200mg</i>
Calea de administrare	<i>subcutanat</i>
Mărimea ambalajului pentru Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	<i>cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut (PushPen)</i>
Mărimea ambalajului pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	<i>cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut</i>
	<i>ambalaj multiplu: 2 stilouri injectoare (pen) preumplete</i>

Forma farmaceutică	<i>concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>
Concentrație	<i>200mg</i>
Calea de administrare	<i>intravenoasă</i>
Mărimea ambalajului pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	<i>cutie cu 1 flacon</i>

1.8. Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 552417/31.03.2026, eliberat în baza notei AFR 6160/27.03.2026 pentru Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tremfya 100 mg PushPen soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut	9958,63 lei
<i>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</i>	<i>9958,63 lei</i>

Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 552419/22.12.2025 eliberat în baza notei AFR 13635/18.12.2025 pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut – cutie cu 1 stilou	9958,63 lei
<i>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</i>	<i>9958,63 lei</i>

Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 552420/22.12.2025 eliberat în baza notei AFR 13636/18.12.2025 pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (ambalaj multiplu- 2 ambalaje cu câte 1 stilou)

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tremfya 200 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut - 2 ambalaje cu câte 1 stilou	19844,78 lei
<i>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</i>	<i>9.922,39 lei</i>

Preț conform avizului Ministerului Sănătății nr. MS-DFDM 552418/22.12.2025 eliberat în baza notei AFR 13634/18.12.2025 pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă	9958,63 lei
<i>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</i>	<i>9958,63 lei</i>

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tremfya

Tremfya este indicat 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 cu medicamente biologice.

Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.
sau
- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni (q8w). Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și ulterior, la un interval de 4 săptămâni (q4w).

Tratamentul cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuat pe parcursul tratamentului cu guselkumab. La pacienții care au avut răspuns la tratamentul cu guselkumab, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.



Categorii speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei. Datele privind pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt limitate și foarte limitate în cazul pacienților peste 75 de ani.

Insuficiență hepatică sau renală: Tremfya nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. În general, nu se consideră că aceste afecțiuni ar avea un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și nu se consideră necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți: Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani, cu colită ulcerativă și boală Crohn. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare:

Tremfya 200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se utilizează doar pentru administrare intravenoasă. Acesta trebuie administrat într-un interval de timp de cel puțin o oră. Fiecare flacon este pentru o singură utilizare.

Contraindicații: - Hipersensibilitate gravă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1 în RCP.

- Infecții active importante clinic (de exemplu, tuberculoză activă).

Mecanism de acțiune: Guselkumab este un anticorp monoclonal uman (mAb) IgG1 λ , care se leagă selectiv de proteina interleukină 23 (IL-23), cu grad înalt de specificitate și afinitate prin intermediul domeniului de legare a antigenului. IL-23 este o citokină implicată în procesele inflamatorii și răspunsurile imune. Prin blocarea legării IL-23 de receptorul său, guselkumab inhibă semnalizarea celulară mediată de IL-23 și eliberarea de citokine proinflamatorii. La pacienții cu colită ulcerativă sau boală Crohn, concentrațiile de IL-23 sunt crescute la nivelul țesutului colonic. La modelele in vitro, s-a constatat că guselkumab inhibă bioactivitatea IL-23 prin blocarea interacțiunii acesteia cu receptorul IL-23 exprimat pe suprafața celulei, întrerupând semnalizarea mediată de IL-23, activarea și cascadele de citokine. Guselkumab produce efecte clinice în psoriazisul în plăci, artrita psoriazică, colita ulcerativă și boala Crohn prin blocarea căii citokinei IL-23. Celulele mieloide care exprimă receptorul 1 Fc-gamma (CD64) s-au dovedit a fi o sursă principală de IL-23 la nivelul țesuturilor inflamate în psoriazis, colită ulcerativă și boală Crohn. Guselkumab a demonstrat blocarea IL-23 și legarea de CD64, in vitro. Aceste rezultate indică faptul că guselkumab este capabil să neutralizeze IL-23 la nivelul sursei celulare a proceselor inflamatorii.

Data expirării brevetului

Conform informațiilor furnizate de către compania Johnson & Johnson România SRL, reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Tremfya, data expirării brevetului pentru acest medicament este decembrie 2031.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Compania Johnson & Johnson România SRL, reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 15951/04.03.2026 aferent medicamentului cu DCI Guselkumabum și indicația terapeutică: „*Tremfya este indicat 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 cu medicamente biologice*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI GUSELKUMABUM ÎN COLITA ULCERATIVĂ ACTIVĂ

Eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul a trei studii multicentrice de Fază III, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo (studiul cu tratament de inducție cu administrare intravenoasă QUASAR, studiul cu tratament de întreținere QUASAR și studiul cu tratament de inducție cu administrare subcutanată ASTRO) la pacienți adulți cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au avut intoleranță la tratamentul cu corticosteroizi, imunomodulatoare convenționale (AZA, 6-MP), terapie biologică (blocați TNF, vedolizumab), un inhibitor al kinazei Janus (JAK) și/sau modulatori ai receptorilor sfingozin-1-fosfat (S1PRM), aplicabili numai pentru ASTRO. În plus, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost evaluate în cadrul unui studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție, de Fază IIb, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiu de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR), care a înrolat o populație de pacienți cu colită ulcerativă similară celei din studiul de inducție de Fază III.

Activitatea bolii a fost evaluată prin intermediul **scorului Mayo modificat (mMS)**, un scor Mayo cu 3 componente (0-9) care constă în suma următoarelor subscoruri (de la 0 la 3 pentru fiecare subscor): frecvența scaunelor (FS), sângerarea rectală (SR) și rezultatele endoscopiei revizuite la nivel central (ES).

Colita ulcerativă activă, formele moderate până la severe, a fost definită ca având scor mMS între 5 și 9, subscor SR ≥ 1 și un subscor ES de 2 (caracterizat de eritem marcat, dispariția desenului vascular, friabilitate și/sau eroziuni) sau un subscor ES de 3 (caracterizat de hemoragii spontane și ulcerații).

În studiul cu tratament de inducție QUASAR IS, pacienții au fost randomizați în raport de 3:2 pentru a primi fie tratament cu guselkumab 200 mg, fie placebo, cu administrare prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8. Au fost evaluați, în total, 701 pacienți.

La momentul inițial, mediana scorului mMS a fost de 7, cu 35,5% dintre pacienți având un scor mMS inițial de 5-6 și 64,5% având un scor mMS inițial de 7-9, iar 67,9% dintre pacienți având un subscor ES inițial de 3.

Vârsta mediană a fost de 39 de ani (variind de la 18 la 79 de ani); 43,1% au fost femei; iar 72,5% dintre pacienți s-au identificat ca fiind caucazieni, 21,4% ca fiind asiatici și 1% ca fiind de culoare.

Pacienților înrolați li s-a permis să utilizeze doze stabile de aminosalicilați cu administrare orală, MTX, 6-MP, AZA și/sau corticosteroizi cu administrare orală. La momentul inițial, 72,5% dintre pacienți primeau aminosalicilați, 20,8% dintre pacienți primeau imunomodulatoare (MTX, 6-MP sau AZA), iar 43,1% dintre pacienți primeau corticosteroizi. Nu a fost permisă administrarea concomitentă de terapii biologice sau inhibitori JAK.

În total, un procent de 49,1% dintre pacienți prezentaseră eșec la cel puțin un tratament biologic și/sau tratament cu inhibitor JAK anterior. Dintre acești pacienți, 87,5%, 54,1% și 18% prezentaseră anterior eșec la tratamentul cu blocant TNF, cu vedolizumab sau, respectiv, cu un inhibitor JAK, iar 47,4% prezentaseră eșec la tratamentul cu 2 sau mai multe dintre aceste opțiuni terapeutice.

În total, un procent de 48,4% dintre pacienți nu primiseră anterior tratament biologic și inhibitor JAK, iar 2,6% primiseră anterior tratament biologic sau tratament cu inhibitor JAK, la care nu prezentaseră eșec.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, definită conform scorului mMS în săptămâna 12.

Criteriile finale de evaluare secundare în săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ.

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au prezentat remisiune clinică în săptămâna 12 în grupul cu tratament cu guselkumab comparativ cu grupul cu placebo.

Tabel nr. 1 Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în săptămâna 12 în studiul QUASAR IS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 200mg, tratament de inducție cu administrare intravenoasă ^a %	Diferența de tratament (95% ÎI)
Remisiune clinică^b			
Populație totală	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Remisiune simptomatică^f			
Populație totală	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)

Vindecare endoscopică ^e			
Populație totală	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Răspuns clinic ^h			
Populație totală	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Vindecare histologică și endoscopică a mucoasei ⁱ			
Populație totală	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Răspuns privind fatigabilitatea ^j			
Populație totală	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Remisiune IBDQ ^k			
Populație totală	30% (N=280)	30% (N=280)	22% (15%, 29%) ^c
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

a Guselkumab 200 mg administrat intravenos ca tratament de inducție în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

b Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1, fără friabilitate.

c $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel (ajustată în funcție de factorii de stratificare: statusul eşecului la tratamentul biologic și/sau cu inhibitor JAK și utilizarea concomitentă a corticosteroizilor la momentul inițial).

d Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo și 11 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament cu un medicament biologic sau inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

e Include răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratament biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau tratament cu un inhibitor al kinazei Janus (JAK) pentru colită ulcerativă.

f Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0.

g Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

h Scăderea scorului Mayo modificat față de valoarea inițială la inducție cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, cu o scădere ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală sau un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

i O asociere de vindecare histologică (infiltrare cu neutrofile în $<5\%$ dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes) și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.

j Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

k Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).

Studiul QUASAR IS și studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR au înrolat, de asemenea, 48 de pacienți cu un scor mMS inițial de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 .

La pacienții cu scor mMS inițial de 4, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în săptămâna 12, a fost în concordanță cu cea din populația totală cu colită ulcerativă activă, formele moderate până la severe.

Scăderi ale subscorurilor de sângerare rectală și de frecvență a scaunelor au fost observate încă din săptămâna 2 la pacienții tratați cu guselkumab și au continuat să scadă până în săptămâna 12.

Studiu cu tratament de întreținere: QUASAR MS

Studiul QUASAR MS a evaluat 568 de pacienți care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab, fie în studiul QUASAR IS, fie în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. În cadrul studiului QUASAR MS, acești pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament de întreținere cu administrare subcutanată, fie guselkumab 100 mg la interval de 8 săptămâni, fie guselkumab 200 mg la interval de 4 săptămâni, fie placebo, timp de 44 săptămâni.

Criteriul principal final de evaluare a fost remisiunea clinică, conform scorului mMS în săptămâna 44.

Criteriile finale de evaluare secundare în săptămâna 44 au inclus, fără a se limita la acestea, remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, remisiunea clinică fără corticosteroizi, vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei, răspunsul privind fatigabilitatea și remisiunea IBDQ.

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au fost în remisiune clinică în săptămâna 44 în ambele grupuri care au primit tratament cu guselkumab comparativ cu placebo.

Tabelul nr. 2: Procentul de pacienți care îndeplinesc criteriile de evaluare a eficacității în săptămâna 44 în studiul QUASAR MS

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 100mg la interval de 8 săptămâni injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 200mg la interval de 4 săptămâni injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament (95% ÎI)	
				Guselkumab 100mg	Guselkumab 200mg
Remisiune clinică ^c					
Populație totală ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Remisiune simptomatică ^h					
Populație totală ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Remisiune clinică fără corticosteroizi ⁱ					
Populație totală ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Vindecare endoscopică ^j					
Populație totală ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei ^k					

Populație totală ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Răspuns clinic^l					
Populație totală ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Menținerea remisiunii clinice în săptămâna 44 la pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după inducție					
Populație totală ^d	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Normalizare endoscopicăⁿ					
Populație totală ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Răspuns privind fatigabilitatea^o					
Populație totală ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15 (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Remisiune IBDQ^p					
Populație totală ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK anterior ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Eșec la tratament biologic și/sau cu inhibitor JAK anterior ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

a Guselkumab 100 mg ca injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.

b Guselkumab 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 4 săptămâni după schema de administrare a dozelor de tratament de inducție.

c Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor de sângerare rectală de 0 și un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

d Pacienții care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.

e $p < 0,001$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării.

f Un număr suplimentar de 7 pacienți din grupul placebo, 6 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 6 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratamentul biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab) și/sau cu un inhibitor de kinază Janus [JAK] pentru colita ulcerativă.

h Un subscor al frecvenței scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducției și un subscor de sângerare rectală de 0.

i Să nu necesite tratament cu corticosteroizi timp de cel puțin 8 săptămâni înainte de săptămâna 44 și să îndeplinească, de asemenea, criteriile pentru remisiune clinică în săptămâna 44.

j Un subscor endoscopic de 0 sau 1 fără friabilitate.

k O asociere de vindecare histologică [infiltrare cu neutrofile în <5% dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes] și vindecare endoscopică conform definiției de mai sus.

l Scădere față de valoarea inițială la inducției a scorului Mayo modificat cu $\geq 30\%$ și ≥ 2 puncte, fie cu o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

m $p < 0,01$, diferența de tratament ajustată (95% ÎI) pe baza metodei Cochran-Mantel-Haenszel ajustată în funcție de factorii de stratificare ai randomizării

n Un subscor endoscopic de 0.

o Fatigabilitatea a fost evaluată prin intermediul chestionarului PROMIS-Fatigue Short form 7a. Răspunsul privind fatigabilitatea a fost definit ca o ameliorare ≥ 7 puncte față de valoarea inițială la inducție, care este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

p Scor total ≥ 170 la Chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ).

q Pacienții care au obținut remisiune clinică la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în cadrul studiului cu tratament de inducție QUASAR sau al studiului de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR.

r Un număr suplimentar de 3 pacienți din grupul placebo, 3 pacienți din grupul guselkumab 100 mg și 3 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratamentul biologic sau cu un inhibitor JAK, dar nu au prezentat eșec la tratament.

În studiile QUASAR IS și QUASAR MS, eficacitatea și siguranța guselkumab au fost demonstrate în mod constant, indiferent de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și tratament biologic sau cu un inhibitor JAK anterior.

În studiul QUASAR MS, pacienții cu povară inflamatorie ridicată după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție au obținut beneficii suplimentare în urma administrării de guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu doza de 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni.

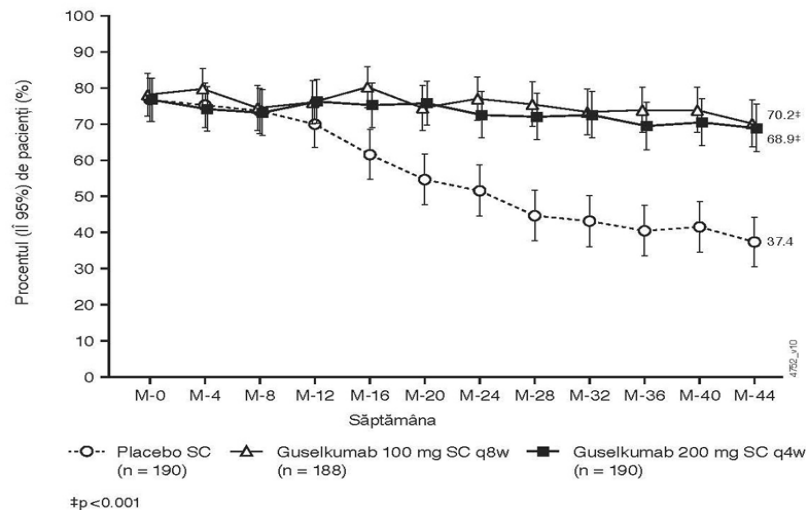
Au fost observate diferențe numeric semnificative din punct de vedere clinic, de > 15%, între cele două grupuri de doze de guselkumab în rândul pacienților cu o valoare a CRP >3 mg/l după finalizarea schemei de administrare a tratamentului de inducție pentru următoarele criterii finale de evaluare în săptămâna 44:

- remisiune clinică (48% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni),
- menținerea remisiunii clinice (88% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 50% 100 mg la interval de 8 săptămâni),
- remisiunea clinică fără corticosteroizi (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 30% 100 mg la interval de 8 săptămâni),
- vindecare endoscopică (52% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 35% 100 mg la interval de 8 săptămâni) și
- vindecare histologică și endoscopică a mucoasei (46% 200 mg la interval de 4 săptămâni vs. 29% 100 mg la interval de 8 săptămâni).

QUASAR MS a înrolat 31 de pacienți cu un scor mMS inițial la inducție de 4, inclusiv un subscor ES de 2 sau 3 și un subscor SR ≥ 1 , care au obținut răspuns clinic la 12 săptămâni după administrarea intravenoasă de guselkumab în studiul QUASAR IS sau în studiul de stabilire a dozelor de tratament de inducție QUASAR. La acești pacienți, eficacitatea guselkumab în raport cu placebo, măsurată prin remisiune clinică, răspuns clinic și vindecare endoscopică în săptămâna 44, a fost în concordanță cu cea din cadrul populației totale.

În studiul QUASAR MS, remisiunea simptomatică definită ca subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție și un subscor de sângerare rectală de 0, sa menținut până în săptămâna 44 în ambele grupuri de tratament cu guselkumab, în timp ce s-a observat o scădere în grupul placebo (Figura 1).

Figura 1: Procentul de pacienți cu remisiune simptomatică până în săptămâna 44 în studiul QUASAR MS



Pacienții tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în săptămâna 12, au primit guselkumab 200 mg subcutanat în Săptămânile 12, 16 și 20.

În studiul QUASAR IS, 66/120 (55%) pacienți tratați cu guselkumab care nu au prezentat răspuns clinic la tratamentul de inducție în săptămâna 12 au obținut răspuns clinic în săptămâna 24.

Respondenții la tratamentul cu guselkumab în săptămâna 24 au intrat în studiul QUASAR MS și au primit guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni.

În săptămâna 44 din studiul QUASAR MS, 83/123 (67%) dintre acești pacienți au menținut răspunsul clinic și 37/123 (30%) au obținut remisiune clinică.

Nouăsprezece pacienți care au primit guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și care au prezentat o primă pierdere a răspunsului (10%) între săptămânile 8 și 32 din studiul QUASAR MS au primit o schemă de tratament cu guselkumab în regim orb și anume guselkumab cu 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni, iar 11 dintre acești pacienți (58%) au obținut răspuns simptomatic și 5 pacienți (26%) au obținut remisiune simptomatică după 12 săptămâni.

Remisiunea histologică a fost definită ca fiind un scor histologic Geboes ≤ 2 B.0 (absența neutrofilelor de la nivelul mucoasei [atât laminei propria, cât și epitelului], fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație, în conformitate cu sistemul de clasificare Geboes).

În studiul QUASAR IS, remisiunea histologică în săptămâna 12 a fost obținută de 40% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 19% dintre pacienții din grupul placebo.

În studiul QUASAR MS, remisiunea histologică în săptămâna 44 a fost obținută de 59% și 61% dintre pacienții tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni și guselkumab 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni și de 27% dintre pacienții din grupul placebo.

Normalizarea aspectului endoscopic al mucoasei a fost definită ca fiind un subscor ES de 0. În studiul QUASAR IS, normalizarea endoscopică în săptămâna 12 a fost obținută de 15% dintre pacienții tratați cu guselkumab și de 5% dintre pacienții din grupul placebo.

O asociere de remisiune simptomatică, normalizare endoscopică, remisiune histologică și o valoare a calprotectinei fecale ≤ 250 mg/kg în săptămâna 44 s-a obținut în cazul unui procent mai mare de pacienți tratați cu guselkumab 100 mg subcutanat la interval de 8 săptămâni sau 200 mg subcutanat la interval de 4 săptămâni comparativ cu placebo (22% și 28% vs., respectiv, 9%).

În Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, pacienții care au primit guselkumab au prezentat îmbunătățiri mai mari și semnificative din punct de vedere clinic față de momentul inițial, comparativ cu placebo, în ceea ce privește calitatea vieții în bolile inflamatorii intestinale (BII), evaluată prin scorul total IBDQ și toate subscorurile domeniilor IBDQ (simptome intestinale, inclusiv durere abdominală și urgență intestinală, funcționare sistemică, funcționare emoțională și funcționare socială). Aceste ameliorări s-au menținut la pacienții tratați cu guselkumab în studiul QUASAR MS până în Săptămâna 44.

Până în Săptămâna 12 din studiul QUASAR IS, procente mai mici de pacienți din grupul guselkumab comparativ cu grupul placebo au avut spitalizări legate de colita ulcerativă (1,9%, 8/421 vs. 5,4%, 15/280).

În studiul ASTRO, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 pentru a utiliza tratament de inducție cu doza de guselkumab 400 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8, urmat de tratamentul de întreținere cu doza de guselkumab 100 mg administrată subcutanat la interval de 8 săptămâni; sau un tratament de inducție cu doza de guselkumab 400 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și 8 urmat de tratamentul de întreținere cu doza de guselkumab 200 mg administrată subcutanat la interval de 4 săptămâni; sau placebo.

Au fost evaluați în total 418 pacienți. Vârsta medie a pacienților a fost de 40 de ani (cu un interval între 18 și 80 de ani); 38,8% erau femei; 64,6% s-au identificat ca fiind de rasă albă, 28,9% ca fiind de rasă asiatică și 3,1% ca fiind de rasă neagră.

Pacienții înrolați au avut permisiunea să utilizeze oral doze stabile de aminosalicilați, imunomodulatoare (AZA, 6-MP, MTX) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (până la 20mg/zi prednison sau echivalent).

La momentul inițial:

- 77,3% dintre pacienți utilizau aminosalicilați
- 20,1% dintre pacienți utilizau imunomodulatoare și
- 32,8% dintre pacienți utilizau corticosteroizi.

Terapiile biologice concomitente, cu inhibitori JAK sau S1PRM nu au fost permise.

Un total de 40,2% dintre pacienți au prezentat eșec anterior la tratamentul cu cel puțin o terapie biologică, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM, 58,1% nu au mai utilizat niciodată terapie biologică, cu inhibitor JAK și S1PRM, iar 1,7% au utilizat anterior, dar nu au prezentat eșec la tratamentul cu terapie biologică, cu inhibitor JAK sau cu S1PRM.

În studiul ASTRO, criteriul final principal de evaluare a fost remisiunea clinică în Săptămâna 12, astfel cum a fost definită de mMS.

Criteriile finale secundare de evaluare în săptămâna 12 au inclus remisiunea simptomatică, vindecarea endoscopică, răspunsul clinic și vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei.

Criteriile finale secundare de evaluare în săptămâna 24 au inclus remisiunea clinică și vindecarea endoscopică.

Tabelul nr. 3: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400mg, tratament de inducție cu administrare subcutanată ^a %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^b
Remisiune clinică^c			
Populație totală	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Remisiune simptomatică^d			
Populație totală	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Vindecare endoscopică^h			
Populație totală	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Răspuns clinicⁱ			
Populație totală	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)

Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Vindecarea histologică și endoscopică a mucoasei^j			
Populație totală	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

a Guselkumab 400mg, tratament de inducție administrat subcutanat în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8

b Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-au bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).

c Un subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea de la momentul inițial, un subscor pentru sângerarea rectală de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială la inducție, precum și un subscor al sângerării rectale de 0.

e p<0,001

f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo și 3 pacienți din grupul guselkumab au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament

g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.

h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

i Scădere față de valoarea inițială a scorului Mayo modificat cu ≥30% și ≥2 puncte, fie cu o scădere de ≥1 punct față de valoarea inițială a subscorului de sângerare rectală, fie cu un subscor de sângerare rectală de 0 sau 1.

j Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate și un scor Geboes ≤3,1 (indicând infiltrarea cu neutrofile în <5% dintre cripte, fără distrugerea criptelor și fără eroziuni, ulceratii sau țesut de granulație)

Tabelul nr. 4: Proporția pacienților care au îndeplinit criteriile finale de evaluare a eficacității în săptămâna 24 în cadrul studiului

ASTRO

Criteriu final de evaluare	Placebo %	Guselkumab 400mg tratament de inducție administrat s.c. → 100mg la interval de 8 săptămâni Injecție subcutanată ^a %	Guselkumab 400mg tratament de inducție administrat s.c. → 200mg la interval de 4 săptămâni Injecție subcutanată ^b %	Diferența de tratament comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^c	
				Guselkumab 100mg	Guselkumab 200mg
Remisiune clinică ^d					
Populație totală	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Vindecare endoscopică ^h					
Populație totală	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Fără tratament biologic sau cu inhibitor JAK și S1PRM anterior ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Eșec la tratament biologic, cu inhibitor JAK, și/sau cu S1PRM anterior	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

a Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 100 mg administrat subcutanat la interval de 8 săptămâni

b Tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat în Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 8 urmat de tratament de întreținere cu guselkumab 200 mg administrat subcutanat la interval de 4 săptămâni

c Diferența ajustată între tratamente și intervalele de încredere s-a bazat pe diferența comună de risc, utilizând ponderile stratificate Mantel-Haenszel și estimatorul de varianță Sato. Variabilele de stratificare utilizate au fost eșecul tratamentului biologic, cu inhibitor JAK și/sau cu S1PRM anterior (Da sau Nu) și subscorul endoscopiei Mayo la momentul inițial (moderat [2] sau sever [3]).

d Un subscor de frecvență a scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială, un subscor al sângerării rectale de 0 și un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1 fără friabilitate.

e p<0,001

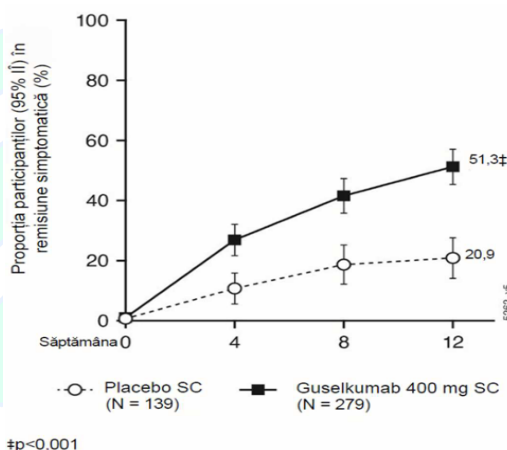
f Un număr suplimentar de 4 pacienți din grupul placebo, 1 pacient din grupul guselkumab 100 mg și 2 pacienți din grupul guselkumab 200 mg au fost expuși anterior la tratament biologic, cu un inhibitor JAK sau S1PRM, dar nu au prezentat eșec la tratament

g Include răspunsul inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul biologic (blocați TNF, vedolizumab), cu un inhibitor JAK și/sau S1PRM pentru colita ulcerativă.

h Un subscor pentru endoscopie de 0 sau 1, fără friabilitate

În studiul ASTRO, remisiunea simptomatică, definită ca subscor pentru frecvența scaunelor de 0 sau 1 și care nu a crescut față de valoarea inițială și subscor pentru sângerarea rectală de 0, observată până în săptămâna 12, a fost obținută de o proporție mai mare de pacienți din grupurile tratate cu guselkumab în comparație cu grupul cu administrare de placebo:

Figura 2: Proporția pacienților aflați în remisiune simptomatică până în săptămâna 12 în cadrul studiului ASTRO



La pacienții tratați cu guselkumab s-a observat o scădere a subscorurilor pentru sângerarea rectală și frecvența scaunelor încă din săptămâna 2, comparativ cu placebo.

Remisiunea histologică în săptămâna 12 a fost obținută la 44% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat, comparativ cu 20% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Normalizarea endoscopică în săptămâna 24 a fost atinsă la 21% și respectiv 26% dintre pacienții care au urmat tratament de inducție cu guselkumab 400 mg, administrat subcutanat, urmat de tratament cu guselkumab 100 mg, administrat prin injecție subcutanată în săptămâna 16 și ulterior, la interval de 8 săptămâni, sau tratament cu guselkumab 200 mg administrat prin injecție subcutanată în săptămâna 12 și ulterior, la interval de 4 săptămâni, comparativ cu 4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

O proporție mai mare de pacienți cu tratament de inducție cu guselkumab 400 mg administrat subcutanat, comparativ cu placebo, nu au prezentat dureri abdominale (56% comparativ cu 31%) și nici urgență intestinală (49% comparativ cu 24%) în săptămâna 12.

Calitatea vieții legată de sănătate specifică bolii a fost evaluată cu ajutorul IBDQ. O proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament combinat de guselkumab 400 mg s.c. (61%) a obținut remisiune IBDQ în săptămâna 12, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (34%).

Cel mai frecvent eveniment advers la medicament este reprezentat de infecția tractului respirator care a fost raportat la aproximativ 8% dintre pacienții din studiile clinice pentru colită ulcerativă, 11% dintre pacienții din studiile clinice pentru indicația de boală Crohn și 15% dintre pacienții din studiile clinice pentru psoriazis și artrită psoriazică).

Profilul general de siguranță la pacienții cu tratament cu Tremfya este similar pentru pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, colită ulcerativă și boală Crohn.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Tehnologia Tremfya pentru indicația listată la punctul 1.9 a fost evaluată cu **beneficiu terapeutic moderat** de către Comisia pentru Transparență în data de 10 iunie 2026, conform celui mai recent raport publicat pe site-ul autorității franceze în domeniul evaluării tehnologiilor medicale. Tehnologia Tremfya reprezintă o alternativă de terapie biologică de linia a treia destinată pacienților adulți cu diagnostic de colită ulcerativă activă, care au primit anterior terapie convențională de linia I și tratament de linia a II-a cu cel puțin un agent anti-TNFα și vedolizumab.

Tratamentul de primă linie se bazează pe terapia convențională care include derivați de salicilat pentru formele mai puțin severe sau imunosupresoare orale (în principal azatioprină). Tratamentele de primă linie trebuie prescrise în doze adecvate, în special pentru 5-AAS și azatioprină (2 până la 2,5 mg/zi) și pentru o durată suficientă de timp, înainte de a se lua în considerare administrarea terapiei biologice de a doua linie.

Terapiile biologice de linia a II-a, se recomandă în caz de eșec sau intoleranță la terapia convențională, iar dozele aferente acestora pot fi optimizate dacă efectul este insuficient.

Terapiile biologice de linia a II-a sunt reprezentate de:

- agenți anti-TNF alfa, precum infliximab (Remicade și biosimilare), adalimumab (Humira și biosimilare) și golimumab (Simponi) și
- un agent anti-integrină, vedolizumab (Entyvio).

La unii pacienți, se poate observa o lipsă de răspuns, o pierdere a răspunsului sau intoleranță la tratamentul cu anti-TNFα.

Epuizarea efectului terapeutic a fost observată frecvent la pacienți după administrarea terapiei biologice anti-TNF alfa pe termen îndelungat.

Două situații clinice specifice conduc la preferința pentru un anti-TNFα față de vedolizumab:

- în cazurile de manifestări extraintestinale (în special manifestări reumatice, cutanate și oculare),
- în cazurile de colită acută severă, în acest caz infliximab fiind bioterapia recomandată.

În cazul eșecului la terapiile de linia a II-a, se recomandă utilizarea tratamentului de linia a treia. Acesta este slab definit din cauza lipsei comparațiilor directe între tratamente. Dintre terapiile de linia a III-a se numără:

1. creșterea dozei sau a frecvenței administrării anti-TNF α sau utilizarea unui alt anti-TNF α sau a vedolizumabului;
2. un inhibitor IL-12/23, ustekinumab (Stelara);
3. un anti-IL23: mirikizumab (Omvoh), guselkumab (Tremfya) sau risankizumab (Skyrizi);
4. etrasimod (Velsipity);
5. un inhibitor al kinazei Janus (anti-JAK): upadacitinib (Rinvoq), tofacitinib (Xeljanz) sau filgotinib (Jyseleca).

Datorită evenimentelor adverse grave inhibitorii JAK sunt recomandați atunci când alternativele sunt mai puțin adecvate. Rolul inhibitorilor JAK a fost reevaluat în noiembrie 2023 de către Comisie, care a recomandat utilizarea lor în cazurile de răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la terapiile convenționale și cel puțin un anti-TNF α și vedolizumab. Inhibitorii JAK trebuie utilizați la următorii pacienți numai atunci când nu există o alternativă terapeutică adecvată:

- pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste;
- pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi fumătorii actuali sau foștii fumători pe termen lung);
- pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea tumorilor maligne.

În raport se precizează că pentru alte situații acoperite de autorizația de punere pe piață a medicamentului Tremfya dar care nu sunt acoperite de situațiile pentru care a fost acordat beneficiul terapeutic moderat, nu există un beneficiu terapeutic care să justifice rambursarea tehnologiei cu DCI Guselkumabum în Franța.

Comisia pentru Transparență a considerat că tehnologia Tremfya ca terapie subcutanată de inducție pentru colita ulceroasă, având un profil bun de tolerabilitate, nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului terapeutic suplimentar în strategia terapeutică actuală a colitei ulceroase, datorită următoarelor aspecte:

- superioritatea demonstrată a guselkumabului comparativ cu placebo în terapia de inducție subcutanată dovedită într-un studiu de fază III (ASTRO), cu un efect moderat asupra remisiunii clinice în populația generală a studiului;
- calitatea metodologică bună a studiului de fază III (controlat, randomizat, dublu-orb, bazat pe criterii de evaluare relevante, deși calitatea vieții a fost evaluată doar exploratoriu și a inclus eșantioane de dimensiuni adecvate) însă cu utilizarea neadecvată a medicației placebo, în special pentru pacienții netratați anterior, deoarece evaluarea eficacității a fost efectuată într-o populație heterogenă;
- lipsa datelor clinice care să compare guselkumab administrat intravenos cu guselkumab administrat subcutanat ca terapie de inducție pentru colita ulcerativă la adulți;

- lipsa datelor comparative versus anti-TNF α la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la medicamentele convenționale și netratați anterior cu anti-TNF α ;

- lipsa datelor comparative versus vedolizumab.

Observație: Deși HAS recomandă rambursarea într-un perimetru mai restrâns decât indicația autorizată, Comisia pentru Transparență a evaluat medicamentul pentru întreaga indicație autorizată, conform mențiunii explicite din raportul HAS. Întrucât OMS nr. 861/2014 nu prevede diminuarea punctajului în situația existenței unor restricții naționale de rambursare față de indicația autorizată, punctajul aferent criteriului 1 (7 puncte) a fost acordat în funcție de poziționarea terapeutică stabilită de HAS.

3.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Raportul de evaluare al tehnologiei Tremfya cu indicația care vizează colita ulcerativă a fost publicat pe site-ul NICE la data de 28 August 2025, cu nr. ta 1094. Conform acestuia, tehnologia guselkumab poate fi utilizată numai dacă este furnizată de companie conform acordului comercial, ca opțiune pentru tratarea colitei ulcerative active, formele moderate până la severe, la adulți atunci când:

- un tratament convențional, un tratament biologic sau un inhibitor al kinazei Janus (JAK) nu a funcționat (adică afecțiunea nu a răspuns suficient de bine sau nu a răspuns la tratament) sau nu poate fi tolerat și
- un inhibitor al factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa nu a funcționat, nu poate fi tolerat sau nu este adecvat.

Indicația care vizează colita ulcerativă aprobată în Regatul Unit pentru tehnologia Tremfya este următoarea: „Guselkumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă moderată până la sever activă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți fie la terapia convențională, fie la un tratament biologic, fie la un inhibitor al kinazei Janus (JAK)”.

Opțiunile de tratament pentru colita ulcerativă din Regatul Unit atunci când un inhibitor al TNF-alfa nu a funcționat, nu este tolerat sau adecvat sunt reprezentate de mirikizumab sau vedolizumab. Guselkumab reprezintă un alt tratament biologic care ar putea fi oferit aceleiași populații.

3.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Raportul de evaluare al tehnologiei Tremfya cu indicația care vizează colita ulcerativă a fost publicat pe site-ul autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Scoția. Raportul este datat 10 octombrie 2025, are nr. SMC2848 și a fost publicat pe site-ul oficial al instituției la data de 10 noiembrie 2025. Indicația care a primit aviz pozitiv pentru rambursare aferentă Tremfya este: „Tratamentul pacienților adulți cu colită ulceroasă activă, moderată

până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți fie la terapia convențională, fie la un tratament biologic, fie la un inhibitor al kinazei Janus (JAK)”.

Solicitantul a considerat că medicamentele de comparație relevante pentru tehnologia Tremfya sunt risankizumab și mirikizumab. În studiile clinice, guselkumab nu a fost comparat direct cu un comparator activ relevant.

Dovezile privind eficacitatea și siguranța guselkumabului pentru indicația analizată au provenit din studiile QUASAR și ASTRO. Rezultatele obținute în studiile clinice au indicat că guselkumab este semnificativ superior terapiei cu placebo pentru 2 criterii de evaluare principale: remisia clinică la săptămâna 12 (inducție) și în săptămâna 44 (întreținere, numai QUASAR). Pentru criteriile de evaluare secundare, remisia simptomatică și răspunsul clinic, rezultatele studiilor clinice favorizează semnificativ terapia cu guselkumab față de terapia cu placebo.

Solicitantul a furnizat o meta-analiză pentru a compara eficacitatea și siguranța tehnologiei guselkumab în raport cu comparatorii relevanți, risankizumab și mirikizumab. Rezultatele meta-analizei nu au evidențiat diferențe semnificative între guselkumab, risankizumab sau mirikizumab, atât în ceea ce privește răspunsul clinic la un an, cât și remisiunea clinică la un an. Profilul de siguranță aferent terapiei cu guselkumab a fost consistent și aliniat cu alte indicații aprobate, fără probleme suplimentare de siguranță. Per ansamblu, rezultatele meta-analizei au evidențiat că terapia cu guselkumab prezintă beneficii clinice similare cu risankizumab și mirikizumab.

3.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Conform Deciziei de rambursare a tehnologiei Tremfya pentru indicația aprobată centralizat referitoare la colita ulcerativă, cu data intrării în vigoare 15 ianuarie 2026, decizie publicată pe site-ul G-BA, au fost identificate 2 subpopulații de pacienți care sunt incluse în indicația aprobată centralizat, pentru care tehnologia guselkumab nu a demonstrat niciun beneficiu suplimentar comparativ cu terapia de comparație adecvată, validată de către experții germani.

Cele 2 subpopulații de pacienți sunt reprezentate de:

- adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională, nu mai răspund sau prezintă intoleranță la terapia convențională.
- adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, nu mai răspund sau prezintă intoleranță la un medicament biologic (antagonist TNF- α , inhibitor de integrină sau inhibitor de interleukină).

Terapia comparativă adecvată pentru prima subpopulație de pacienți este reprezentată de: adalimumab sau golimumab sau infliximab sau mirikizumab sau ozanimod sau ustekinumab sau vedolizumab.

Terapia comparativă adecvată pentru cea de-a doua subpopulație de pacienți este reprezentată de: adalimumab sau filgotinib sau golimumab sau infliximab sau mirikizumab sau ozanimod sau tofacitinib sau upadacitinib sau ustekinumab sau vedolizumab.

4. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI GUSELKUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Johnson & Johnson România SRL, reprezentantul din România al DAPP pentru medicamentul Tremfya a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Guselkumabum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 9 țări din UE: Bulgaria, Cehia, Danemarca, Estonia, Franța, Germania, Grecia, Luxemburg și Olanda.

5. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul cu DCI Risankizumabum pentru tehnologia Tremfya.

Comparatorul propus este inclus în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare și listat la pozițiile 9 din cadrul *G31a Boala cronică inflamatorie intestinală și sindrom de intestin scurt*. **Medicamentul are alocat simbolul aferent contractului cost-volum și simbolul aferent medicamentelor pentru care există protocol de prescriere.**

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare dacă medicamentul comparator ales de către solicitant este compensat în baza unui contract cost-volum, medicamentul supus evaluării, Tremfya poate beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar fi permis includerea necondiționată.

Protocolul aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare care menționează ca tratament al colitei ulcerative medicamentul cu DCI Risankizumabum este redat în cele ce urmează:

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

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (entero-CT, entero-RMN, capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi. Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere în greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului), histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie); endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane, iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei avansate (biologice sau cu molecule de sinteză țintite):

- Conștientământul informat al pacientului

- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la *C. difficile*, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)

- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu anti-TNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului

- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă

- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul avansat

- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMMDR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatorii, cu excepția metotrexatului).

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatorii, tratamentul biologic, tratamentul cu molecule de sinteză țintite (nu corticoizii).

III. Tratamentul standard

1. Colită ulcerativă:

a. **Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii, cât și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)

- Clisme sau spume: 1 g - 4 g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)

- Comprimat: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. **Imunomodulatorii:** Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5 - 1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

b. **Imunomodulatorii:** Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

c. **Antibioticele** cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacină, Rifaximină) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese/supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastructurale).

IV. Tratamentul avansat (agenți biologici și molecule de sinteză țintite)

Indicațiile tratamentului avansat includ agenți biologici (Infliximabum - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutanată, Adalimumabum - original și biosimilar, Vedolizumabum, Ustekinumabum - boala Crohn: original și biosimilar; colită ulcerativă: original, Risankizumabum) și molecule de sinteză țintite (Tofacitinibum, Upadacitinibum, Filgotinibum, Ozanimodum).

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azathioprină - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN).

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic).

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant. În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu Adalimumabum (forme moderate sau severe de boală) sau cu Infliximabum (forme severe).

2. Colita ulcerativă

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

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

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

NOTĂ

- **Vedolizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).

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

- **Ustekinumabum** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

- **Tofacitinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

- **Upadacitinibum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

- **Filgotinibum** se poate administra la pacienții 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.

- **Ozanimodum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

- **Risankizumabum** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la terapia biologică.

A. Tratamentul de inducție:

• Adalimumabum - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni

- copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• Infliximabum - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu Infliximabum cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximabum cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** - se administrează doar după inducția cu Infliximabum administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

• Vedolizumabum

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumabum 300 mg în săptămâna 10.

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

• **Ustekinumabum** - boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original). Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu Ustekinumabum (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

• Tofacitinibum



- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.

- Tratamentul de inducție cu Tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.

- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile $< 1000/\text{mm}^3$, valoarea Hb < 9 g/dl

• **Upadacitinibum**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.

- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.

- Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.

- La acești pacienți, administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

- Upadacitinibum trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:

o cu vârsta de 65 de ani și peste;

o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);

o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

• **Filgotinibum**

- Doza recomandată pentru tratamentul de inducție este de 200 mg o dată pe zi, cu administrare pe cale orală, cu sau fără alimente. Comprimatele se recomandă a fi înghițite întregi.

- Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 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 Filgotinibum.

- Nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

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

o cu vârsta de 65 ani și peste;

o 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);

o cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (afecțiuni maligne curente sau în antecedente).

- Administrarea Filgotinibum în asociere cu alte imunosupresoare puternice (ciclosporină, tacrolimus), cu agenți biologici sau cu alți JAK inhibitori nu este recomandată.

- Tratamentul nu trebuie inițiat, sau trebuie întrerupt, la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL.

- Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă o infecție gravă, până la controlarea infecției.

- Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 60 ml/minut). O doză de Filgotinibum 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibum 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.

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

- Tuberculoza activă sau infecțiile grave contraindică administrarea.

- Pacienții trebuie testați pentru TBC înainte de inițiere; la pacienții cu TBC latentă, tratamentul antimicrobian standard trebuie început înainte de administrarea de Filgotinibum.

- Dacă pacientul manifestă herpes zoster, tratamentul cu Filgotinibum trebuie întrerupt temporar până când episodul se rezolvă.

- Filgotinibum este contraindicat în sarcină.

• **Ozanimodum**

- Tratamentul se inițiază cu creștere treptată a dozei inițiale, pe parcursul a 7 zile (zilele 1 - 4: câte o capsulă de 0.23 mg o dată pe zi, zilele 5 - 7: câte o capsulă de 0.46 mg o dată pe zi) utilizând pachetul de inițiere Ozanimodum 0,23 mg/0,46 mg, iar începând din ziua a 8-a, câte o capsulă de 0.92 mg o dată pe zi. Capsulele se înghit întregi, cu sau fără alimente. În cazul întreruperii tratamentului, reluarea terapiei se va face în funcție de durata întreruperii, cu respectarea recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

- La pacienții cu vârsta ≥ 65 ani experiența clinică este limitată; tratamentul trebuie utilizat cu prudență, în special la cei cu factori de risc cardiovascular sau infecțios.

- Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu Ozanimodum la pacienții aflați sub tratament cu un betablokant sau cu un blocant al canalelor de calciu (poate cauza bradiaritmie).

- Se recomandă efectuarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de inițierea tratamentului.

- La pacienții cu frecvență cardiacă < 55 bătăi/minut, bloc atrioventricular grad I sau antecedente de infarct miocardic ori insuficiență cardiacă, se recomandă monitorizarea timp de 6 ore după administrarea primei doze, cu determinarea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale la intervale regulate și repetarea ECG la sfârșitul perioadei de monitorizare; în unele situații se poate impune monitorizare suplimentară (conform RCP).

- Situațiile care impun evaluare cardiologică anterior inițierii și monitorizare sunt cele prevăzute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, inclusiv, fără a se limita la, bradicardie semnificativă, tulburări de conducere atrioventriculară sau antecedente recente de evenimente cardiovasculare majore.



- Se recomandă determinarea hemoleucogramei complete (inclusiv numărul de limfocite) și a testelor funcției hepatice (transaminaze, bilirubină) înainte de inițierea tratamentului. Funcția hepatică trebuie monitorizată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament, ulterior periodic.

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții severe active. Se recomandă evaluarea statusului imun pentru virus varicelo-zosterian înainte de inițiere.

- Utilizarea concomitentă de Ozanimodum cu antineoplazie, imunosupresoare necorticosteroide sau imunomodulatoare crește riscul de imunosupresie și trebuie evitată.

- La pacienții cu diabet zaharat, antecedente de uveită sau alte afecțiuni retiniene, se recomandă evaluare oftalmologică înainte de inițiere și ulterior la apariția tulburărilor de vedere.

- Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată pe parcursul tratamentului cu Ozanimodum și timp de 3 luni după acesta.

- Contraindicații: imunodepresie severă, infecții severe sau cronice active (inclusiv hepatită virală activă sau tuberculoză activă), neoplazii maligne active, insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), evenimente cardiovasculare majore în ultimele 6 luni (infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, insuficiență cardiacă ce a necesitat spitalizare sau clasa III - IV NYHA), tulburări severe de conducere cardiacă în absența unui pacemaker funcțional, precum și în timpul sarcinii sau la femei cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

• **Risankizumabum**

Colită ulcerativă

Doza de inducție recomandată este de 1.200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8.

Risankizumabum concentrat pentru soluție perfuzabilă este exclusiv pentru administrare intravenoasă. Doza de 1200 mg trebuie administrată pe parcursul a cel puțin a două ore.

Atenționări

- Infecții

Risankizumabum poate crește riscul de infecții.

Risankizumabum trebuie să fie utilizat cu precauție la pacienții care au o infecție cronică, au avut o infecție recurentă în antecedente sau au factori de risc cunoscuți pentru apariția infecțiilor. Tratamentul cu Risankizumabum nu trebuie inițiat la pacienții care au orice infecție activă relevantă clinic până când infecția nu se remite sau nu este tratată corespunzător.

Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă manifestă semne sau simptome de infecție cronică sau acută relevantă clinic. Dacă un pacient dezvoltă o astfel de infecție sau nu răspunde la tratamentul antiinfecțios standard, acesta trebuie atent monitorizat, iar Risankizumabum nu trebuie administrat decât după remiterea infecției.

- Tuberculoză

Înainte de a iniția tratamentul cu Risankizumabum, pacienții trebuie evaluați pentru prezența tuberculozei (TBC). Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum trebuie monitorizați pentru prezența semnelor și simptomelor de TBC activă. În cazul pacienților cu antecedente de TBC latentă sau activă, la care nu se poate confirma urmarea unui regim adecvat de tratament, trebuie să fie luat în considerare tratamentul împotriva tuberculozei înainte de inițierea tratamentului cu Risankizumabum.

- Imunizări

Înainte de a se iniția terapia cu Risankizumabum, trebuie finalizate toate imunizările corespunzătoare în conformitate cu recomandările actuale privind imunizarea. În cazul în care unui pacient i s-a administrat un vaccin viu (cu virus sau bacterie), se recomandă să se aștepte cel puțin 4 săptămâni înainte să se înceapă tratamentul cu Risankizumabum. Pacienții cărora li se administrează Risankizumabum nu trebuie să se vaccineze cu vaccinuri vii în timpul tratamentului și cel puțin 21 săptămâni după tratament.

- Hipersensibilitate

Dacă apare o reacție gravă de hipersensibilitate, administrarea Risankizumabum trebuie întreruptă imediat și inițiat tratamentul adecvat.

- Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Infecții active importante din punct de vedere clinic (de exemplu tuberculoză activă)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

• **Infliximabum** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximabum cu administrare subcutană** - 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

• **Switch-ul la și de la Infliximabum subcutanat**

- În schema de menținere **switch-ul de la Infliximabum intravenos (în schema de menținere)** la Infliximabum subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de Infliximabum subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de Infliximabum intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv).

- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la Infliximabum intravenos la Infliximabum subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc Infliximabum intravenos la 8 săptămâni.

- Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la Infliximabum subcutanat la Infliximabum intravenos.

- În cazul omiterii unei doze de Infliximabum subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizat nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu Infliximabum.

- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

• **Adalimumabum** (original și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

• **Vedolizumabum** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumabum 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - Vedolizumabum cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

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

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumabum cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumabum 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o scădere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu Vedolizumabum cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la Vedolizumabum cu administrare subcutanată la Vedolizumabum prin perfuzie intravenoasă.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

• **Ustekinumabum** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

• Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

• Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

• Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de Ustekinumabum subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

• **Tofacitinibum**

• Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

• Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

• Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, Tofacitinibum 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la Tofacitinibum 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

• Tofacitinibum 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

• La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Tofacitinibum, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

Nota bene!

• Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.

• Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

• **Upadacitinibum**

• Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o Doza de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu Upadacitinibum, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

• **Filgotinibum**

• 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, 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.

• 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. Filgotinibum nu este recomandat la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste, deoarece nu există date pentru această populație.

• Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu un număr absolut de neutrofile (NAL) $< 1 \times 10^9$ celule/l, un număr absolut de limfocite (NAL) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l, sau cu valoarea Hb < 8 g/dL; tratamentul poate fi reluat după ce NAL, NAL sau Hb revin peste aceste valori.

• Trebuie monitorizați parametrii lipidici și efectuat tratament conform ghidurilor clinice internaționale pentru hiperlipidemie.

• Pacienții trebuie monitorizați pentru a se decela apariția semnelor și simptomelor de TBC, inclusiv pacienții care au avut rezultat negativ la testul pentru TBC latentă înainte de începerea tratamentului cu Filgotinibum.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu Filgotinibum trebuie avute în vedere înainte de începerea tratamentului la pacienții cu un neoplasm malign cunoscut, cu excepția cancerului cutanat non-melanom (CCNM) tratat cu succes, sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu Filgotinibum la pacienții care dezvoltă un neoplasm malign. Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care sunt expuși unui risc crescut de cancer cutanat.

• Utilizarea vaccinurilor vii în timpul sau imediat ulterior tratamentului cu Filgotinibum nu este recomandată.

• **Ozanimodum**

- Doza de întreținere este de 0,92 mg o dată pe zi.

- La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A sau B), doza de întreținere recomandată este de 0,92 mg administrată o dată la două zile.

- Hemoleucograma se monitorizează periodic; tratamentul se întrerupe dacă limfocitele sunt confirmate $< 0,2 \times 10^9/L$ și poate fi reluat la valori $> 0,5 \times 10^9/L$



- Tratamentul se întrerupe în infecții grave, se evită asocierea cu alte imunosupresoare sistemice, iar pacienții trebuie monitorizați și consiliați privind fotoprotecția (fără UV-B/PUBA).
- Funcția hepatică (transaminaze și bilirubină) se monitorizează în lunile 1, 3, 6, 9 și 12, ulterior periodic.
- Tensiunea arterială se monitorizează periodic.
- Pacienții cu simptome sugestive de edem macular se evaluează oftalmologic, iar tratamentul se întrerupe dacă diagnosticul se confirmă.
- Pacienții cu diabet zaharat, uveită sau antecedente de retinopatie necesită evaluare oftalmologică inițială și monitorizare în timpul tratamentului.
- În situația suspiciunii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (clinică sau imagistică), tratamentul cu Ozanimodum se suspendă până la excludere și se întrerupe definitiv dacă diagnosticul se confirmă.
- Trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică

• **Risankizumabum**

- Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:
 - o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție,
 - o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.
- Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24.

Grupe speciale de pacienți

- **Pacienți vârstnici** - Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.
- **Insuficiență renală sau hepatică** - Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii Risankizumabum. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.
- **Copii și adolescenți** - Siguranța și eficacitatea Risankizumabum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 - 17 ani pentru tratamentul bolii Crohn și colitei ulcerative nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în Rezumatul caracteristicilor produsului, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.
- **Pacienți supraponderali** - Nu este necesară ajustarea dozei
- **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune** - Nu se așteaptă ca Risankizumabum să fie metabolizat de enzimele hepatice sau eliminat pe cale renală. Nu sunt anticipate interacțiuni între Risankizumabum și inhibitori, inductori sau substraturi ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor și nu este necesară nicio ajustare a dozelor
- **Tratament concomitent cu imunosupresoare sau fototerapie** - Siguranța și eficacitatea Risankizumabum în asociere cu medicamente imunosupresoare, inclusiv biologice sau fototerapie, nu au fost evaluate.
- **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție pe durata tratamentului și timp de cel puțin 21 de săptămâni după terminarea tratamentului.
 - Sarcină - Nu sunt date disponibile sau sunt date limitate privind utilizarea Risankizumabum la femeile gravide (date privind evoluția sarcinii de la mai puțin de 300 de cazuri). Studiile la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte dăunătoare din punct de vedere al toxicității pentru funcția de reproducere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Risankizumabum pe durata sarcinii.
 - Alăptarea - Nu se cunoaște dacă Risankizumabum se excretă în laptele uman. Este cunoscut faptul că IgG umane se excretă în lapte în primele zile după naștere, ajungând la concentrații scăzute la scurt timp după aceea; în consecință, nu poate fi exclus riscul pentru sugar în acest interval scurt. Trebuie luată o decizie privind întreruperea/amânarea tratamentului cu Risankizumabum, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Risankizumabum pentru mamă.
 - Fertilitatea - Efectul Risankizumabum asupra fertilității la om nu a fost evaluat. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti-TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumabum va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la Ustekinumabum se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la Tofacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

Evaluarea răspunsului la Upadacitinibum se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg Upadacitinibum, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de Upadacitinibum trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la Filgotinibum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat în primele 10 săptămâni de tratament, 12 săptămâni suplimentare de tratament de inducție cu Filgotinibum 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 Filgotinibum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.



Evaluarea răspunsului la Ozanimodum se va face la 10 săptămâni de la inițierea terapiei. Pentru pacienții care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la săptămâna 10, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului pentru încă 5 săptămâni, în vederea obținerii unui răspuns clinic adecvat. În absența unui răspuns clinic după 15 săptămâni de tratament, se recomandă întreruperea terapiei cu Ozanimodum. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maximum 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului

Evaluarea răspunsului la Risankizumabum se va efectua în săptămâna 24 (la 12 săptămâni de la inițiere). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24. Ulterior evaluarea se va efectua la un interval de maximum 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.

- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- o Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului anti-TNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- o Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumabum cu Vedolizumabum/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumabum cu Ustekinumabum/anti-TNF sau anti-TNF/Tofacitinibum cu Tofacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinibum cu Upadacitinibum/anti-TNF, anti-TNF/Filgotinibum cu Filgotinibum/anti-TNF, anti-TNF/Ozanimodum cu Ozanimodum/anti-TNF, anti-TNF/risankizumab cu Risankizumabum/anti-TNF) pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) poate fi avută în vedere pentru optimizarea răspunsului și menținerea remisiunii, în absența contraindicațiilor și cu prudență; asocierea cu moleculele mici cu mecanism imunomodulator (JAK inhibitori, Ozanimodum, Risankizumabum) nu este recomandată.

- Verificarea nivelului seric al agentului anti-TNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor (ultimele două variante doar pentru Infliximabum).

- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de anti-TNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate".

Având în vedere prevederile OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare privind definiția comparatorului, SETS consideră că medicamentul cu DCI Risankizumabum reprezintă comparatorul potrivit tehnologia Tremfya.

Conform CANAMED medicamentul cu DCI Risankizumabum și

- DC Skyrizi 600 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este condiționat în cutie cu un flacon x 10 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10417,91 lei.
- DC Skyrizi 360 mg soluție injectabilă în cartuș este condiționat în cutie cu un cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10417,91 lei.



- DC S kyrizi 180 mg soluție injectabilă în cartuș este condiționat în cutie cu 1 cartuș + un dispozitiv injector atașabil la nivelul corpului, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 22026,09 lei.

Conform RCP S kyrizi: „Doza de inducție recomandată este de 1200 mg administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, în săptămâna 4 și în săptămâna 8. Începând cu săptămâna 12 și o dată la fiecare 8 săptămâni ulterior, doza de întreținere recomandată se bazează pe prezentarea individuală a pacientului:

- o doză de 180 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție
- o doză de 360 mg, administrată prin injecție subcutanată, este recomandată pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi ale beneficiului terapeutic până în săptămâna 24”.

„ Fiecare flacon conține risankizumab 600 mg în 10,0 ml de soluție”

„ Fiecare cartuș conține risankizumab 360 mg în 2,4 ml de soluție”

” Fiecare cartuș conține risankizumab 180 mg în 1,2 ml de soluție”.

Nr. de flacoane pentru anul I este 11 flacoane, dintre care 6 flacoane de 600mg și 5 flacoane cu 180mg sau cu 360mg.

Prin urmare, utilizând doza de menținere de 180 mg, costul anual al terapiei cu S kyrizi este **172.637,91 lei** (10417,91lei x 6 flacoane + 22026,09 lei x 5 flacoane).

Prin urmare, utilizând doza de menținere de 360 mg, costul anual al terapiei cu S kyrizi este **114.597,01 lei** (11 flacoane x 10417,91 lei).

Nr. de flacoane pentru anul II este: 7 flacoane de 180mg sau 360mg.

Nr. de flacoane pentru anul III este: 7 flacoane de 180mg sau 360mg.

Prin urmare,

- utilizând doza de menținere de 180 mg, costul per 3 ani al terapiei cu S kyrizi este **481.003,17 lei** (172.637,91 lei + 14 flacoane X 22026,09 lei).
- utilizând doza de menținere de 360 mg, costul per 3 ani al terapiei cu S kyrizi este **260.447,75 lei** (25 flacoane x 10417,91 lei).

Conform RCP Tremfya: „Se recomandă oricare dintre următoarele două scheme de tratament de inducție:

- doza de 200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

sau

- doza de 400 mg, administrată prin injecție subcutanată (administrată sub forma a două injecții consecutive, a câte 200 mg fiecare) în săptămâna 0, săptămâna 4 și săptămâna 8.

După finalizarea schemei de administrare a dozelor de inducție, doza de întreținere recomandată începând cu săptămâna 16 este de 100 mg, administrată prin injecție subcutanată la interval de 8 săptămâni (q8w)”.

Nr. de flacoane pentru anul I dacă se utilizează schema 1 de inducție (doza de 200 mg pentru perfuzie intravenoasă) **este 8** (3 flacoane de 200mg + 5 fl de 100mg).

Nr. de flacoane pentru anul I dacă se utilizează schema 2 de inducție (doza de 400 mg) **este 11** (6 fl 200 mg+ 5 fl de 100mg).

Nr. de flacoane de 100mg pentru anul II este 7.

Nr. de flacoane de 100mg pentru anul III este 6.

Prin urmare, utilizând schema 1 de inducție costul per 3 ani al terapiei cu Tremfya este **209.131,23 lei** (3 x 9958,63 lei + 18 x 9958,63 lei).

Prin urmare, utilizând schema 2 de inducție costul per 3 ani al terapiei cu Tremfya este **238.789,68 lei** (3 x 19844,78 lei + 18 x 9958,63 lei).

Conform RCP Tremfya: „Alternativ, în cazul pacienților care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la tratamentul de inducție conform deciziei clinice, se poate lua în considerare administrarea unei doze de întreținere de 200 mg prin injecție subcutanată, începând cu săptămâna 12 și ulterior, la un interval de 4 săptămâni (q4w)”.

Dacă se va aplica administrarea dozelor de întreținere de 200 mg la un interval de 4 săptămâni, începând cu săptămâna 12, atunci:

- **nr. de flacoane pentru anul I** dacă se utilizează schema 1 de inducție este de 14 (3 flacoane de 200mg + 11 fl de 200mg).
- **nr. de flacoane pentru anul I** dacă se utilizează schema 2 de inducție este de 17 (6 fl 200 mg+ 11 fl de 200mg).
- **nr. de flacoane de 200mg pentru anul II este 13.**
- **nr. de flacoane de 200mg pentru anul III este 13.**

Prin urmare, utilizând prima schemă de inducție costul per 3 ani al terapiei cu Tremfya este **398.345,2 lei** (40 x 9958,63 lei).

Prin urmare, utilizând a doua schemă de inducție costul per 3 ani al terapiei cu Tremfya este **428.003,65 lei** (**19844,78 lei x 3 + 9958,63 lei x 37**).

Impact bugetar estimat pentru pacienții cu îmbunătățire adecvată a activității bolii după inducție

Comparând costurile terapiei cu Tremfya schema 1 de inducție și administrarea dozelor de întreținere la 8 săptămâni (**209.131,23 lei**) cu costurile terapiei cu Skyrizi cu doza de întreținere cu 180 mg la 8 săptămâni (**481.003,17 lei**) se observă că impactul bugetar al tehnologiei supuse evaluării este negativ (-56,52%).

Comparând costurile terapiei cu Tremfya schema 2 de inducție și administrarea dozelor de întreținere la 8 săptămâni (**238.789,68 lei**) cu costurile terapiei cu Skyrizi cu doza de întreținere cu 180 mg la 8 săptămâni (**481.003,17 lei**) se observă că impactul bugetar al tehnologiei supuse evaluării este negativ (-50,35 %).

Impact bugetar estimat pentru pacienții cu îmbunătățire inadecvată a activității bolii după inducție

Comparând costurile terapiei cu Tremfya schema 1 de inducție și administrarea dozelor de întreținere la 4 săptămâni (**398.345,2 lei**) cu costurile terapiei cu Skyrizi cu doza de întreținere cu 360 mg la 8 săptămâni (**260.447,75 lei**) se observă că impactul bugetar al tehnologiei supuse evaluării este pozitiv (+52,94 %).

Comparând costurile terapiei cu Tremfya schema 2 de inducție și administrarea dozelor de întreținere la 4 săptămâni (**428.003,65 lei**) cu costurile terapiei cu Skyrizi cu doza de întreținere cu 360 mg la 8 săptămâni (**260.447,75 lei**) se observă că impactul bugetar al tehnologiei supuse evaluării este pozitiv (+64,33%).

Observație: Întrucât responderii și non-responderii nu reprezintă două segmente populaționale diferite ale indicației autorizate, ci două rezultate posibile ale aceleiași strategii terapeutice, pacientul nefiind "responder" la momentul inițierii tratamentului, el devenind responder sau non-responder după evaluarea răspunsului la inducție, SETS consideră că rezoluția evaluării trebuie să privească indicația autorizată, nu evoluția ulterioară a pacientului. Prin urmare, va fi calculată media ponderată aferentă situațiilor pentru care s-a efectuat calculul costurilor terapiei.

Așadar,

- pentru Tremfya schema 1 de inducție luând în considerare rezultatele studiului clinic QUASAR IS care atestă că 62% dintre pacienți au prezentat răspuns clinic (fiind considerați responderi), costul terapiei cu tehnologia Tremfya pentru o perioadă de 3 ani este: 281.032,52 lei ($0,62 \times 209.131,23 + 0,38 \times 398.345,2$).
- luând în considerare rezultatele studiului clinic INSPIRE care atestă că 64% dintre pacienți au prezentat răspuns clinic (fiind considerați responderi), costul terapiei cu tehnologia Skyrizi pentru o perioadă de 3 ani este: 401.603,21 lei ($0,64 \times 481.003,17 \text{ lei} + 0,36 \times 260.447,75$)

impactul bugetar al tehnologiei Tremfya versus Skyrizi este negativ (- 30,02%).

Așadar,

- pentru Tremfya schema 2 de inducție luând în considerare rezultatele studiului clinic ASTRO care atestă că 66% dintre pacienți au prezentat răspuns clinic (aceștia fiind pacienții considerați responderi), costul terapiei cu tehnologia Tremfya pentru o perioadă de 3 ani este: 303.122,42 lei ($0,66 \times 238.789,68 + 0,34 \times 428.003,65$).
- luând în considerare rezultatele studiului clinic INSPIRE care atestă că 64% dintre pacienți au prezentat răspuns clinic (aceștia fiind pacienții considerați responderi), costul terapiei cu tehnologia Skyrizi pentru o perioadă de 3 ani este: 401.603,21 lei ($0,64 \times 481.003,17 \text{ lei} + 0,36 \times 260.447,75$)

impactul bugetar al tehnologiei Tremfya versus Skyrizi este negativ (-24,52 %).

6. PUNCTAJ

Evaluare efectuată pe baza Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS -Tremfya - ca terapie biologică de linia a III-a, după cel puțin un anti TNF alfa și vedolizumab	7
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS – pentru alte categorii de pacienți acoperite de indicație	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu 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
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 (ANMDMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar negativ	30
TOTAL	72/65

7. CONCLUZII

Conform prevederilor Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Guselkumabum **înrunește 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 pentru indicația: „**Tremfya este indicat 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 cu medicamente biologice**”.

NB: Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovezi privind beneficiul terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI Guselkumabum și indicația „Tremfya este indicat 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 cu medicamente biologice”.

Raport finalizat în 05.08.2026

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. RCP Tremfya https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251218168034/anx_168034_ro.pdf
5. RCP Skyrizi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2026/20260619169892/anx_169892_ro.pdf
6. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
7. HAS https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21602_TREMFYA_PIC_INS_AvisDef_CT21602.pdf
8. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1094>
9. SMC <https://scottishmedicines.org.uk/media/9545/guselkumab-tremfya-uc-abb-final-oct-2025-for-website.pdf>
10. G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6768/2024-08-15_AM-RL-XII_Talazoparib_D-1026_BAnz.pdf

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI