MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GUSELKUMABUM

INDICAȚIE: ***singur sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)***

Data depunerii dosarului	**25.01.2021**
Numărul dosarului	**1778**

PUNCTAJ: 65 de puncte

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Guselkumabum

1.2.1. DC: Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1.2.2. DC: Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: L04AC16

1.4. Data primei autorizări: 20 noiembrie 2020

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

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	**soluţie injectabilă**
Concentraţii	**100 mg**
Calea de administrare	**subcutanată**
Mărimea ambalajului	**cutie cu 1 seringă preumplută**
	cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare :

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	**9.936,23 lei**
Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**9.936,23 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută și Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Indicaţie terapeutică	**Doza recomandată**	**Durata medie a tratamentului**
Tremfya, singur sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD).	Doza recomandată de Tremfya este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament.	Durata medie a tratamentului nu este specificată.

Populații speciale

Vârstnici (≥ 65 ani): *Nu este necesară ajustarea dozei. Datele privind subiecţii cu vârsta de 65 de ani şi peste sunt limitate, și foarte limitate în cazul subiecților peste 75 de ani.*

Insuficiență hepatică sau renală: *Tremfya nu a fost studiat la aceste populaţii de pacienţi. Nu se pot face recomandări asupra dozei.*

Copii și adolescenți: *Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranţa şi eficacitatea Tremfya la copii şi la adolescenţii cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.*

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea pe baza criteriilor din tabelul nr.4 menționate în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020. Aplicantul a menționat că la data depunerii dosarului la ANMDMR rapoartele din Franța, Marea Britanie și Germania nu erau finalizate.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ŞI MAREA BRITANIE/RAPORT DE EVALUARE POZITIV EMIS DE AGENŢIA NAŢIONALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA

3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, compensate în 8 - 13 state membre ale UE şi Marea Britanie

Acest criteriu este indeplinit. Conform declarației aplicantului, medicamentul cu DCI Guselkumabum indicat ca *tratament* ***„pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)„*** este compensat în **3** state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Estonia, Franta, Germania, Luxemburg, Suedia, Marea Britanie și Olanda.

3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie sau combinaţii în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente:

(i) autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă; [..]

Acest criteriu este îndeplinit. Solicitantul a depus raportul final al studiului clinic cu protocol CNTO1959PSA2001, de fază 2a, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, care a evaluat eficacitatea și siguranța guselkumabului ca tratament pentru subiecții cu artrită psoriazică activă.

Autorizația de studiu a fost emisă de către ANMDMR la data de 14.08.2015. Numărul de investigatori care au participat la studiu a fost 3, centrul de investigație fiind Spitalul Clinic Sf. Maria, secțiile de medicină internă și reumatologie.

Conform declarației aplicantului studiul s-a derulat pe teritoriul României în perioada 27 Martie 2015 (primul pacient diagnosticat) – 17 Januarie 2017 (ultima vizită a ultimului pacient).

Acest studiu s-a desfășurat în 34 de centre de investigație din 7 țări și a inclus 34 de pacienți, respectiv: Canada (nr. de pacienți=3), Germania (nr. de pacienți pacienți =2), Polonia (nr. de pacienți =4), Romania (nr. de pacienți =2), Rusia (nr. de pacienți =11), Spania (nr. de pacienți =5) și SUA (nr. de pacienți =7).

Obiectivele principale ale acestui studiu au fost:

- Evaluarea eficacității Guselkumab la subiecții cu artrită psoriazică activă (AP) prin evaluarea reducerii semnelor și simptomelor artritei psoriazice active;
- Evaluarea siguranței și tolerabilității Guselkumab la subiecții cu artrită psoriazică activă.

Obiectivele secundare ale acestui studiu au fost:

- Evaluarea eficacității Guselkumab în îmbunătățirea funcției fizice;
- Evaluarea impactului tratamentului cu Guselkumab asupra calității vieții;
- Evaluarea eficacității Guselkumab asupra leziunilor psoriazice ale pielii;
- Evaluarea farmacocinetică (PK) și a imunogenității Guselkumab la subiecții cu artrită psoriazică activă;
- Evaluarea caracteristicilor farmacodinamice (PD) ale Guselkumab cu și fără metotrexat (MTX) la pacienții cu artrită psoriazică activă;
- Evaluarea eficacității și siguranței Guselkumab după 1 an de tratament.

Obiectivele exploratorii ale studiului au fost:

- Evaluarea corelației dintre caracteristicile PK și PD ale Guselkumab la subiecții cu artrită psoriazică activă.
- Utilizarea ultrasunetelor pentru evaluarea modificărilor anomaliilor musculo-scheletice (entezită, tenosinovită și sinovită) de la momentul inițial la pacienții cu artrită psoriazică activă tratați cu Guselkumab comparativ cu placebo.

Concluziile menționate în raportul final aferent studiului au fost:

- la subiecții cu artrită psoriazică activă care au prezentat o afectare psoriazică a ariei suprafeței corporale (BSA) ≥3%, terapia cu guselkumab s-a dovedit a fi eficace în privința tuturor criteriilor de evaluare menționate în protocol;
- eficacitatea guselkumabului a fost demonstrată atât pentru pacienții care au primit MTX cât și pentru cei care nu au primit MTX și s-a menținut până în săptămâna 56;
- în rândul populației cu artrită psoriazică activă s-a constatat că terapia cu guselkumab în doză de 100 mg administrată pe o perioadă de aproximativ 1 an asociază un profil bun al toleranței;

- profilul de siguranță al terapiei cu guselkumab a fost similar pentru pacienții care au primit MTX versus pacienții care nu au fost tratați cu MTX.

4. COSTURILE TERAPIEI

Luând în considerare doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni **costul terapiei cu Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută respectiv cu Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pe o perioadă de 3 ani este 198.724,6 lei**, rezultat ca urmare a utilizării unui număr de 20 doze x 9.936,23 lei [7 doze x 9.936,23 (primul an) + 7 doze x 9.936,23 (al doilea an) + 6 doze x 9.936,23 (al treilea an)].

Luând în considerare doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni **costul terapiei cu Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, respectiv cu Tremfya 100 mg soluţie injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pe o perioadă de 3 ani este 387.512,97 lei**, rezultat ca urmare a utilizării unui număr de 39 doze x 9.936,23 lei [13 doze x 9.936,23 (primul an) + 13 doze x 9.936,23 (al doilea an) + 13 doze x 9.936,23 (al treilea an)].

Pentru analiza costurilor, solicitantul a ales drept **comparator medicamentul cu DCI Secukinumabum**. Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 17.05.2021, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 5 din programul **G31c Artropatia psoriazică,** care aparține Secţiunii C1 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă,,* parte a Sublistei C *,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,*. Medicamentul este adnotat cu,, **1 ,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi care pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, definiția comparatorului este: ,,un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional cu medicamentul evaluat, după caz.

În acest context, precizăm că medicamentul Secukinumabum propus de către aplicant drept comparator respect definiția comparatorului prevăzută în legislație.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

În ceea ce privește costul terapiei, în legislația curentă se menționează următoarele: "*dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducţie a tratamentului şi o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici*".

Referitor la protocolul aferent artropatiei psoriazice prevăzut în O.M.S. nr. 564/499/2021, prin respectarea căruia medicamentul cu DCI Secukinumabum este rambursat de către CNAS, în urma prescrierii de către medic acesta este următorul:

,, ***Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16, cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI ADALIMUMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**[1], ETANERCEPTUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**[1], INFLIXIMABUM**[1] (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**[1], IXEKIZUMABUM**[1]***

I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulaţii, coloană vertebrală sau enteze) şi cel puţin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);

2. dactilită;

3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);

4. absenţa factorului reumatoid;

5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;

- poliartrita simetrică;

- artrita IFD;

- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;

- spondilita;

- entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulaţii activ afectate (tumefiate; > 5 articulaţii tumefiate);

- valori mari ale reactanţilor de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);

- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidenţiate radiologic;

- prezenţa manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenţionale (csDMARDs) şi remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);

- activităţii joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;

- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când exista contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă);

- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere.

Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;

- numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;

- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68 + NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

- remisiune: DAPSA ≤ 4;

- activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;

- activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;

- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii,

ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat biologic, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii dureroase;

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii tumefiate;

- evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicaţie informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumab, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar) şi blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. pacienţi cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat.

Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

- 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);

- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eşecul la terapia convenţională:

- pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);

- pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);

- pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual şi tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepţie făcând pacienţii cu AP predominant axială şi pacienţii cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maximale în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială şi în AP cu entezită şi/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioada relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT).

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

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- ***adalimumabum (original, biosimilar):*** *40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;*

- ***certolizumab:*** *200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.*

- ***etanerceptum (original, biosimilar):*** *25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.*

- ***golimumabum:*** *50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.*

- ***infliximabum (original, biosimilar):*** *în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.*

- ***secukinumabum:*** *doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.*

- ***ixekizumabum:*** *doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecţii de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecţie) la intervale de 4 săptămâni.*

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei.

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

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici şi de laborator:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD) din 68 de articulaţii;

- numărul de articulaţii tumefiate (NAT) din 66 de articulaţii;

- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;

- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;

- PCR (cantitativ) în mg/dL;

- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 14). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic) menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA ≤ 28) sau înaltă (DAPSA > 28).

În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezenţa unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat.

Schimbarea terapiei biologice

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar) sau un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări;

- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic

Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea

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

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

10. pierderea calităţii de asigurat;

11. în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);

- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

- nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;

- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat,,.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

***Amintim indicația aprobată pentru Cosentyx de către Comisia Europeană și evaluată de către DETM, conform conform raportului publicat pe site-ul ANMDMR cu nr.* 25968 din data de 18.05.2017,,** *în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară de modificare a afecțiunii cu medicamente antireumatice, a fost inadecvat,,.*

Amintim indicația actualizată din RCP Cosentyx privind artrita reumatoidă, document publicat pe site-ul Comisiei Europene: ,,*Cosentyx, în monoterapie sau în combinație cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți atunci când răspunsul la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB) a fost inadecvat,,.*

Reiterăm că terapia biologică de linia I este reprezentată de inhibitori TNFα sau blocanţi de IL-17 (secukinumab, ixekizumab). Medicamentul secukinumab este administrat în doză mică ca terapie biologică de linia I, iar în doză mare, ca terapie administrată după utilizarea medicamentelor din clasa anti-TNFα.

Secukinumab terapie biologică de linia I

Conform RCP Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută și Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei dozei lunare de întreținere.

Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este condiționat în cutie cu 1 seringa preumpluta x 1ml sol. inj., având un preț maximal cu TVA de 2.516,31 lei, conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare.

Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut este condiționat în cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. având un preț maximal cu TVA de 2.516,31 lei, conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare.

Costul terapiei cu Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, respectiv cu Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut pe o perioadă de 3 ani este de 100.652,4 lei [15 doze X 2.516,31 lei (primul an) + 13 doze x 2.516,31 lei (al doilea an) + 12 doze X 2.516,31 lei (al treilea an)].

***

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Secukinumab terapie biologică inițiată post administrare anti TNF-alfa

Conform RCP Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută și Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut ,,*doza recomandată este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea dozei de întreținere*.

La pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau la pacienții care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα, doza recomandată este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea dozei de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau două injecții subcutanate de 150 mg.

La alți pacienți, doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei dozei lunare de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi crescută la 300 mg,,.

Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută este condiționat în cutie cu 2 seringi preumplute x 1ml sol. inj., având un preț maximal cu TVA de 4.961,81 lei, conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 09.07.2021 lei.

Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut este condiționat în cutie cu 2 stilouri preumplute (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj. având un preț maximal cu TVA de 4.961,81 lei, conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 09.07.2021.

Costul terapiei cu Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, respectiv cu Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în stilou injector preumplut pe o perioadă de 3 ani este de 198.472,4 lei [15 doze X 4.961,81 lei (primul an) + 13 doze x 4.961,81 lei (al doilea an) + 12 doze X 4.961,81 lei (al treilea an)].

- **Tremfya versus Cosentyx - terapie biologică de linia I**

Impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este + 97.43 %.

Impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este + 285.00%.

- **Tremfya versus Cosentyx - terapie biologică inițiată post administrare anti TNF-alfa**

Impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este + 0.12%.

Impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este + 95.24%.

***

Luând în considerare ambalajul de condiționare a Cosentyx reprezentat de cutie **cu 1 seringa preumplută x 1ml sol. inj., aferent unui preț maximal cu TVA de 2.516,31 lei, conform O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 09.07.2021, costul terapiei cu Cosentyx 150 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută** (doza de 300mg) **pe o perioadă de 3 ani este de 201.304,8 lei (40 doze x 2x 2.516,31 lei).**

În această situație,

- impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este -1.28 %.
- impactul bugetar determinat de terapia cu Tremfya cu doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni raportată la terapia biologică de linia I cu Cosentyx este + 92.50%.

***

Medicamentul cu DCI Methotrexatum (MTX) cu cel mai mic preț listat în O.M.S. nr. 1165/2020 actualizat, cu ultima completare din data de 29.06.2021, are DC Metorthrit 10 mg/ml soluţie injectabilă în seringă preumplută.

Conform RCP Metorthrit 10 mg/ml soluţie injectabilă în seringă preumplută ,,*doza iniţială recomandată este de 7,5 mg metotrexat o dată pe săptămână, administrată fie subcutanat, fie intramuscular sau intravenos. Doza trebuie crescută treptat în funcţie de necesităţi, dar nu trebuie depăşită o doză săptămânală maximă de 25 mg metotrexat. Dozele care depăşesc 20 mg pe săptămână pot fi asociate cu o creştere semnificativă a toxicităţii, în special cu supresia măduvei osoase. Răspunsul la tratament este de aşteptat, în general, după aproximativ 2-6 săptămâni. Tratamentul este continuat sau întrerupt în funcţie de tabloul clinic şi de modificările parametrilor de laborator. După obţinerea răspunsului terapeutic dorit, doza trebuie redusă treptat până la doza minimă eficace de întreţinere. Doza mai mare de 25 mg poate fi justificată din punct de vedere clinic numai în unele cazuri excepţionale, însă ea nu trebuie să depăşească doza săptămânală maximă de 30 mg metotrexat deoarece toxicitatea va creşte foarte mult. Tratamentul cu metotrexat al psoriazisului vulgar şi al artritei psoriazice constituie un tratament de lungă durată,,.*

Pentru efectuarea calculului terapiei cu metotrexat, s-a luat în considerare o doză de 15 mg. În acest context, a fost ales medicamentul cu DC Metorthrit 10 mg/ml soluţie injectabilă în seringă preumplută condiționat în cutie cu 1 blist. din PVC/Al cu o seringă preumplută din sticlă incoloră, cu capacitatea de 1 ml, care conţine 0.75 ml sol. inj. şi un ac steril pentru injecţie, pentru administrare subcutanată, cu un preț cu amanuntul maximal cu TVA de 63,44 lei.

Luând în considerare doza de 15 mg administrată subcutanat o data pe săptămână, **costul terapiei cu Metorthrit 10 mg/ml soluţie injectabilă în seringă preumplută** pe o perioada de 3 ani este de **19.793,28 lei** (52 de saptamani X 3 ani x 2 seringi x 63,44 lei).

- **Tremfya + MTX versus Cosentyx + MTX - terapie biologică de linia I**

Impactul bugetar determinat de terapia asociată Tremfya (cu doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni) + MTX raportată la terapia asociată rambursată Cosentyx + MTX este +81.42%.

Impactul bugetar determinat de terapia asociată Tremfya (cu doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni) + MTX raportată la terapia asociată rambursată Cosentyx + MTX este + 238.16%.

- **Tremfya + MTX versus Cosentyx+ MTX - terapie biologică inițiată post administrare anti TNF-alfa**

Impactul bugetar determinat de terapia asociată Tremfya (cu doza de întreținere la fiecare 8 săptămâni) + MTX raportată la terapia asociată rambursată Cosentyx (ambalaj cu 2 seringi) + MTX este + 0.11%.

Impactul bugetar determinat de terapia asociată Tremfya (cu doza de întreținere la fiecare 4 săptămâni) + MTX raportată la terapia asociată rambursată Cosentyx (ambalaj cu 2 seringi)+ MTX este + 86.61%.

5. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Statutul de compensare al DCI Guselkumabum în statele membre ale UE şi Marea Britanie/raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor medicale din România	**20**
Autorizaţia de studii clinice şi raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicaţia depusă	**45**
Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv față de terapia cu DCI Secukinumabum	**0**
TOTAL	**65 de puncte**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Guselkumabum și indicația *,,singur sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD),,*** întrunește punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI Guselkumabum și indicația ,,singur sau în asociere cu metotrexat (MTX), este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la un tratament anterior cu medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD),,

Raport finalizat la data de 24.08.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU