

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 un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)

Data depunerii dosarului

16.06.2025

Numărul dosarului

40764

PUNCTAJ: 85

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GUSELKUMABUM

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

1.3 Cod ATC: L04AC16

1.4 Data eliberării APP: 10 noiembrie 2017

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

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut - **reevaluare**

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

mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	<i>soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut</i>
Concentrație	<i>100 mg/ml</i>
Calea de administrare	<i>subcutanată</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut</i>

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr.601/27.06.2025

Mărimea ambalajului	<i>cutie cu 1 stilou injector (pen) preumplut</i>
Concentrație	<i>100 mg/ml</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	<i>7401,59</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	<i>7401,59</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : 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 un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD).

Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie utilizat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care acesta se indică.

Doze: Artită psoriazică

Doza recomandată 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 (q4w).

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 24 de săptămâni de tratament.

Doză omisă: Dacă se omite o doză, doza trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, schema de administrare a dozelor trebuie reluată conform programului obișnuit.

Mod de administrare

Doar administrare subcutanată. Locurile de injectare includ abdomenul, coapsele și partea posterioară a brațelor. Tremfya nu trebuie injectat în zone unde pielea este sensibilă, prezintă echimoze, eritem, este întărită, îngroșată sau prezintă descumări. Dacă este posibil, zonele unde pielea este afectată de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacienții își pot autoinjecta Tremfya, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure urmărirea medicală corespunzătoare. Pacienții trebuie instruiți să își injecteze întreaga cantitate de soluție conform „Instrucțiunilor de utilizare” furnizate în ambalaj.

Populații speciale

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 populații 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. Nu se pot face recomandări asupra dozei. Pentru mai multe informații privind eliminarea guselkumab.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite aspecte legate de siguranța și eficacitatea Tremfya la copii și la adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Precizare SETS

Reprezentantul autorizației de punere pe piață în România, Johnson & Johnson România SRL, a solicitat **reevaluarea** dosarului depus pentru medicamentul cu DCI GUSELKUMABUM și DC Tremfya 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru indicația terapeutică „*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 un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 4, pe baza elementelor suplimentare depuse la dosar corespunzătoare criteriului de evaluare 3.5 pct.(i), respectiv: autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă.

La data prezentei evaluări, DCI GUSELKUMABUM este **compensat condiționat** (Decizia ANMDMR nr. 1107/25.08.2021) în baza unui contract cost-volum pentru indicația de tratament a artritei psoriazice de la punctul 1.9, conform protocolului terapeutic de mai jos:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚII BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFILIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1^Ω ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts-DMARDs): TOFACITINIB**1^Ω, UPADACITINIB**1, APREMILASTUM**1^Ω**

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artrita psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artrita psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și 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 (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența 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 potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (> 5 articulații dureroase sau tumefiate);
- valori mari ale reaktanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ sau VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic sau ultrasonografic, prezenta entezitei active la ultrasonografie;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită, afectare unghială, psoriazis cutanat sau unghial sever, uveita).

II. Tratamentul artritei 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 convenționale (csDMARDs), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice țintite (ts-DMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2019, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic, 2 săptămâni pentru forma poliarticulară). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

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

- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține 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 și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;

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

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții 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 pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță).

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisiive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și 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 articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității 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.

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD68 + NAT66 + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

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

- scăderea (reducerea) cu cel puțin 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns semnificativ la tratament;
- scăderea (reducerea) cu mai puțin de 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns insuficient la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține o îmbunătățire de cel puțin 50% în interval de cel mult 3 luni de la inițierea 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 și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapilor biologice sau sintetice țintite Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate.

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

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității 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);
- VSH și/sau PCR cantitativ.
- BASDAI și/sau ASDAS, după caz, în formele cu AP predominant axiale.

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu: blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), blocați de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilastum)

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

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. Pacienți cu AP severă, cu activitate moderată sau ridicată a bolii (DAPSA > 14), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin unul dintre următorii parametri:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ sau VSH > 28 mm/h.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienți cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisivă sintetică, cu durată de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP forma oligoarticulară, cu factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisivă sintetică, cu durată de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6 și/sau ASDAS $\geq$ 2,1 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
 - pacienți cu AP cu entezită nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă cu o durată totală de cel puțin 4 săptămâni și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată. Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită.

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

.....

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab), **blocați de IL23 (guselkumab)** sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, în funcție de particularitățile 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 obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere 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 aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

- **infiximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infiximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infiximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infiximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție a infiximabului intravenos. În această situație, infiximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infiximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infiximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infiximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infiximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infiximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infiximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infiximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infiximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artrită psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300 mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

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

- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată 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 poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.

- **Tofacitinib (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.

- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Upadacitinib poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 30 mg de două ori pe zi, administrată pe cale orală, dimineața și seara, la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor, cu câte 10 mg pe zi, utilizând pachetul de inițiere ce asigură tratamentul pentru 14 zile. După creșterea inițială, nu este necesară repetarea acesteia. Apremilast poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu csDMARDs. Doza de apremilast trebuie scăzută la 30 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/minut). Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici. Nu este recomandată utilizarea apremilast împreună cu inductori enzimatici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare), aceștia din urmă putând determina pierderea eficacității apremilastului. Pacienților care sunt subponderali la începutul tratamentului trebuie să le fie monitorizată greutatea corporală cu regularitate.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții 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 și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0 - 10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- Indicele compozit DAPSA, după caz BASDAI/ASDAS.

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

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA $\leq$ 4) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < \text{DAPSA} \leq 14$), după 6 luni de tratament. Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns semnificativ la tratament (DAPSA50) la 3 luni față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Pentru pacienți cu AP predominant axială tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, înregistrând o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ fata de evaluarea inițială. Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic, iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS ca indicator de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind atingerea unui grad absent sau scăzut de activitate a bolii.

În cazul în care nu se înregistrează un răspuns terapeutic cu o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$, se recomandă schimbarea tratamentului biologic/sintetic ținând administrat, cu un alt preparat biologic/sintetic ținând.

Situații speciale la pacienții responderi:

a) pacienții cu boală severă (prezenta de modificări structurale de osificare sau afectarea articulațiilor coxo-femorale sau manifestări extraarticulare) pot continua tratamentul chiar dacă ASDAS este peste 2,1 cu condiția să fi prezentat o reducere a scorului ASDAS $\geq 1,1$ fata de evaluarea inițială;

b) pacienții care au prezentat răspuns terapeutic dar ulterior, sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), **un blocant de IL-23 (guselkumabum)** sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib, upadacitinib, apremilast) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții 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 unui răspuns semnificativ la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.**

Același 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 reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA $\leq$ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus

progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială 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 și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește 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 crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- guselkumabum: în cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 8 săptămâni se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. În cazul utilizării ca schema de întreținere 100 mg la fiecare 4 săptămâni: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15 mg/zi - se reduce doza la 15 mg o dată la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- apremilast: 60 mg/zi - se reduce doza la 30 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (...)"

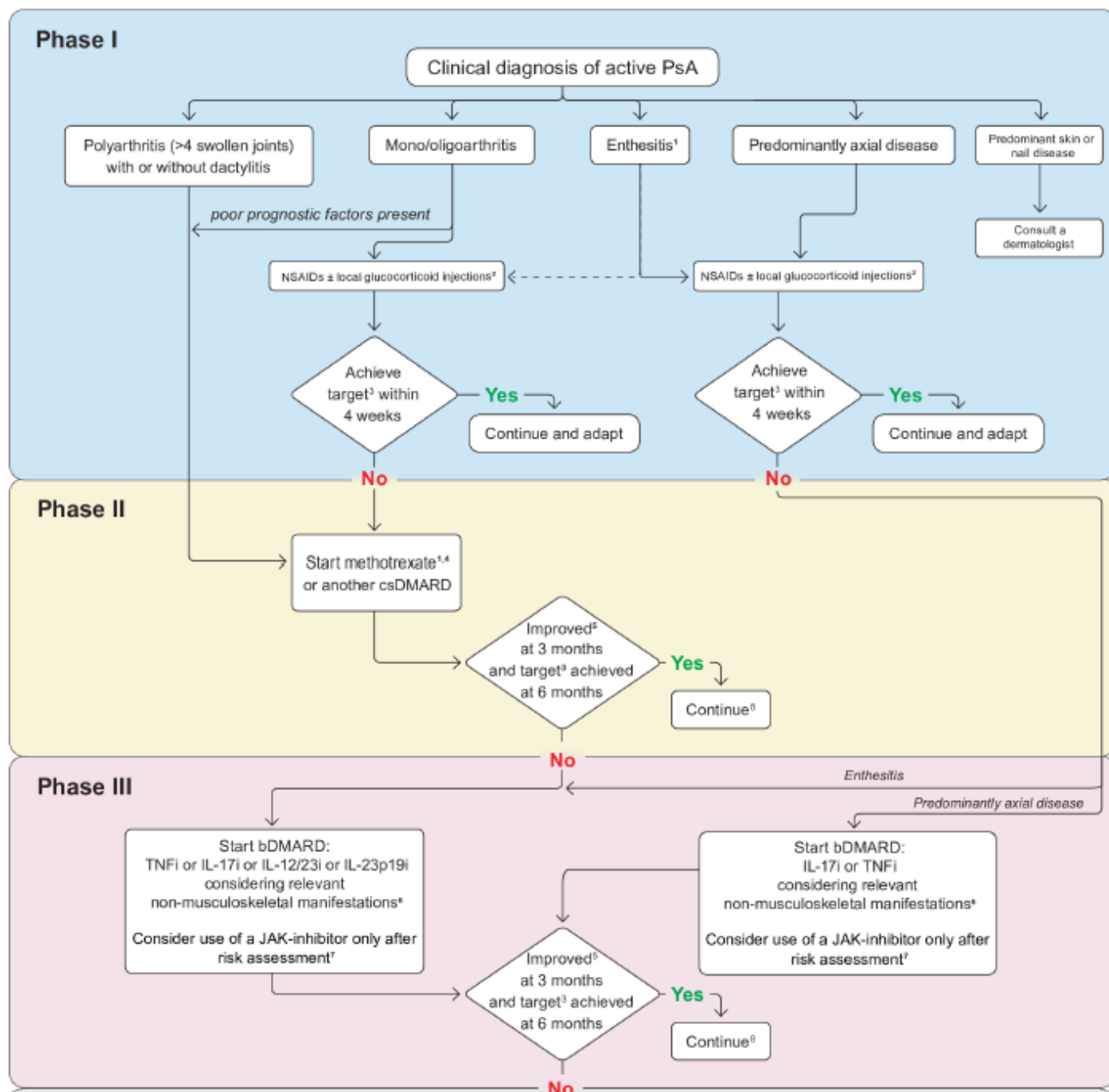
Recomandările EULAR pentru gestionarea artritei psoriazice cu terapii farmacologice: actualizare 2023 (7)

Recomandările actualizate cuprind 7 principii generale și 11 recomandări și oferă o strategie de tratament pentru terapiile farmacologice. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene trebuie utilizate în monoterapie numai pentru artrita psoriazică (PsA) ușoară și pe termen scurt; glucocorticoizii orali nu sunt recomandați.

La pacienții cu artrită periferică, se recomandă inițierea rapidă a tratamentului cu medicamente antireumatice modificatoare de boală de sinteză convenționale, de preferință metotrexat. Dacă obiectivul terapeutic nu este atins prin această strategie, trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antireumatic biologic modificador de boală (bDMARD), fără o preferință în ceea ce privește mecanismul de acțiune.

Tratamentul psoriazisului cutanat relevant ar trebui să se orienteze către bDMARD-uri care vizează inhibitorii de interleukină (IL)-23p40, IL-23p19, IL-17A și IL-17A/F. În cazul bolii axiale sau entezale predominante, este propus și un algoritm. Utilizarea inhibitorilor kinazei Janus este propusă în principal după eșecul bDMARD-urilor, luând în considerare factorii de risc relevanți sau în cazul în care bDMARD-urile nu reprezintă o alegere adecvată.

Boala inflamatorie intestinală și uveita, în cazul în care sunt prezente, ar trebui să influențeze alegerea medicamentelor, fiind propuși inhibitori monoclonali ai factorului de necroză tumorală. De asemenea, sunt abordate schimbarea medicamentelor și reducerea treptată a dozelor în cazul remisiiei susținute.



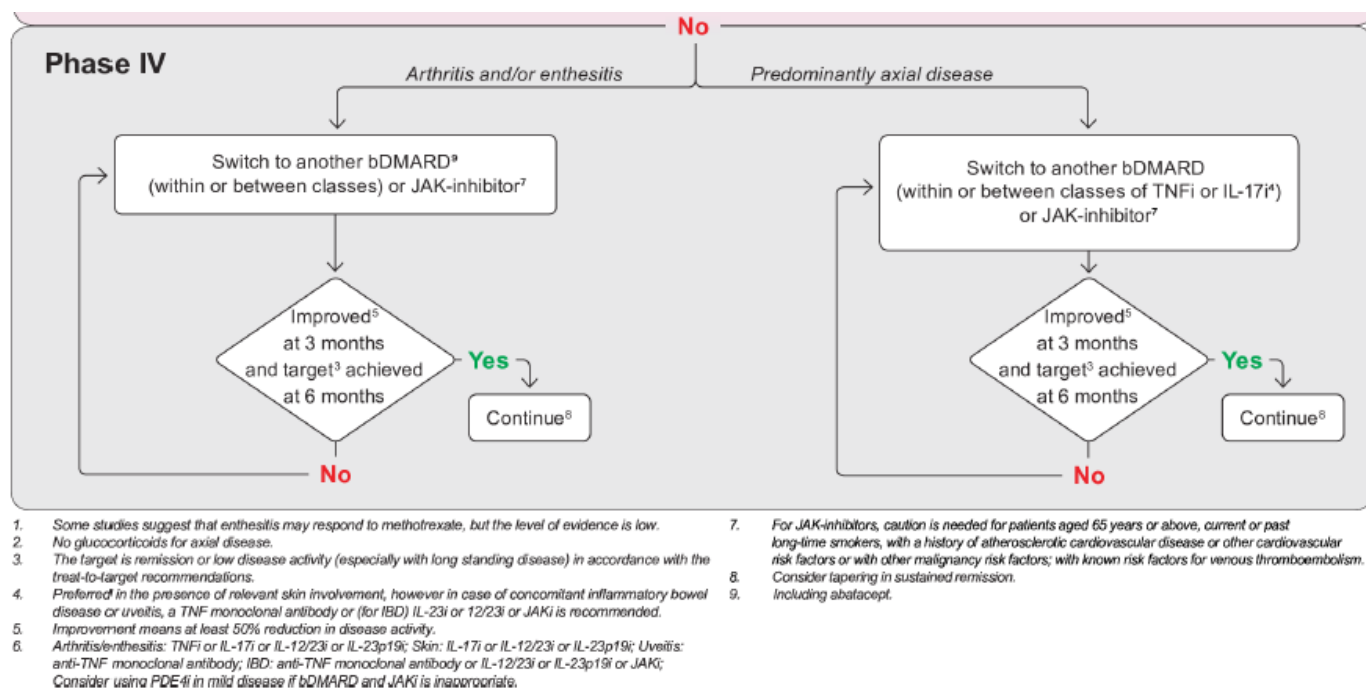


Figura 1: Algoritmul recomandărilor EULAR 2023 pentru gestionarea artritei psoriazice

bDMARD, medicament antireumatic biologic modificator al bolii; csDMARD, medicament antireumatic sintetic convențional modificator al bolii; BII, boală inflamatorie intestinală; L, interleukină; JAK, inhibitor al kinazei Janus; JAKi, inhibitor al kinazei Janus; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; TNF, factor de necroză tumorală; TNFi, inhibitor al factorului de necroză tumorală.

Costurile sunt, de asemenea, un aspect important în gestionarea pacienților și, în general, se recomandă prescrierea medicamentului mai ieftin dacă doi agenți au eficacitate și siguranță similare. De remarcat, chiar dacă un mecanism de acțiune poate avea o eficacitate ceva mai bună asupra anumitor manifestări, un agent mai puțin costisitor ar putea fi totuși preferat, atâta timp cât nu are o eficacitate mult mai mică în gestionarea bolii respective. Biosimilarele sunt disponibile pentru mai multe TNF-uri și au dus la o reducere semnificativă a cheltuielilor și la o utilizare mai mare în multe țări, în timp ce prețul lor nu este mult mai mic decât cel al medicamentelor originale în multe alte țări.

Prin urmare, per ansamblu, grupul de lucru a considerat că prescrierea medicamentelor ar ține cont de relațiile dintre eficacitate, siguranță și cost, în conformitate cu OAPs (Planurile de Acțiune pentru Persoane cu Dizabilități) și cele 11 recomandări care sunt rezumate în algoritm (Figura 1).

Eficacitate și siguranță clinică

DISCOVERY 1 (NCT03162796): Studiu de superioritate de fază III, controlat cu placebo, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele (3 grupuri, randomizare 1:1:1) **efectuat la pacienții cu eșec la tratamentele convenționale, naivi sau nu la anti-TNFα.**

Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea inițială a DMARD-urilor non-biologice (da, nu) și expunerea anterioară la anti-TNF (da, nu).

Obiectivul principal: demonstrarea superiorității guselkumabului administrat subcutanat (s.c.) față de placebo la pacienții cu artrită psoriazică activă care nu au răspuns la tratamentele sistemice non-biologice, indiferent dacă nu au fost sau nu tratați anterior cu anti-TNF, prin evaluarea reducerii semnelor și simptomelor artritei psoriazice.

Un număr de 382 de pacienți au fost randomizați în studiu, inclusiv un pacient care a fost randomizat în mod accidental și nu a primit niciodată tratament. Dintre cei 381 de pacienți randomizați rămași în studiu, 128 au fost randomizați în grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, 127 în grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni și 126 în grupul placebo. Până în săptămâna 24, 19 pacienți (5,1%) au întrerupt tratamentul din studiu: 3 (2,3%) pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, 4 (3,1%) pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni și 12 (9,5%) pacienți din grupul placebo. Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului din studiu au fost evenimentele adverse în rândul pacienților tratați cu guselkumab (n = 4), lipsa de eficacitate (n = 3 în grupurile cu guselkumab și n = 4 în grupul placebo) și retragerea consimțământului pentru 3 pacienți din grupul placebo.

Principalele caracteristici ale pacienților la includere

Caracteristicile demografice ale pacienților la momentul inițial au fost comparabile în cele trei grupuri de tratament. În populația totală a studiului, distribuția între bărbați și femei a fost uniformă (51,2% și, respectiv, 48,8%). Durata medie a bolii a fost de 6,75 ani.

Principalele subtipuri de artrită psoriazică au fost artrita poliarticulară cu absența nodulilor reumatoizi (43,6%), artrita periferică asimetrică (28,9%) și spondiloartrita cu artrită periferică (19,7%).

Valoarea medie a DAS 28 (CRP) a fost de 4,78 (4,65 și 4,92 în grupurile tratate cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni și la fiecare 8 săptămâni și 4,94 în grupul placebo), reflectând o activitate moderată a bolii. Un istoric de entezită a fost raportat la 110 pacienți (28,9%), cu o durată mediană de 1,5 ani. Un istoric de dactilită a fost raportat la 137 de pacienți (36,0%), cu o durată mediană de 1,7 ani (1 an în grupul tratat cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, 2,9 ani în grupul tratat cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni și 1,1 ani în grupul placebo). Activitatea inițială a bolii, conform criteriilor ACR, a fost moderată până la severă și comparabilă între grupurile de tratament.

Scorul SF-36 privind calitatea vieții a fost de 34,6 pentru domeniul activităților fizice (SF-36 PCS) și de 47,4 pentru domeniul emoțional (SF-36 MCS) pentru întreaga populație.

Istoric de tratamente non-biologice: procentul de pacienți care au primit cel puțin un tratament non-biologic anterior a fost:

- AINS: 85,3%
- Orice tratament între DMARD-uri non-biologice (csDMARD-uri), imunosupresoare și apremilast: 91,3%, respectiv:
 - csDMARD-uri: 90,3%, inclusiv 80,8% metotrexat

- corticosteroizi sistemici: 41,5%
- imunosupresoare: 4,5% (în principal ciclosporină)
- apremilast: 3,1%

Alte csDMARD-uri administrate anterior au fost sulfasalazina (29,4% dintre pacienți), leflunomida (18,4% dintre pacienți), hidroxiclorochina (1,6% dintre pacienți), clorochina (0,8% dintre pacienți), preparatele de aur (0,4% dintre pacienți) și penicilamina (0,4%). Principalele motive pentru întreruperea tratamentului cu metotrexat au fost eficacitatea insuficientă (45,4%) și apariția unui eveniment advers (34,0%), iar 13,4% dintre pacienți au avut o contraindicație pentru metotrexat.

Terapie anterioară cu blocante ale TNF: la momentul inițial, 31% dintre pacienți fuseseră tratați cu maximum două blocante ale TNF, cu rezultate similare între grupuri. Dintre acești pacienți, 86,4% fuseseră tratați cu un singur blocant al TNF și 13,6% cu două blocante ale TNF. Blocantele TNF cele mai frecvent utilizate au fost etanercept (33,9%) și adalimumab (31,4%). Pacienții au întrerupt tratamentul cu blocante ale TNF din cauza unui răspuns inadecvat în 37,3% din cazuri.

Tratamente concomitente: pacienții incluși au putut continua tratamentul cu DMARD-uri non-biologice (metotrexat, sulfasalazină, hidroxiclorochină sau leflunomidă), corticosteroizi orali în doze mici sau AINS sau alte analgezice, cu condiția ca doza să fie stabilă și limitată conform protocolului. La momentul inițial, 64,8% dintre pacienți au continuat tratamentul cu DMARD-uri non-biologice (55,4% metotrexat, 5,5% sulfasalazină, 3,9% leflunomidă), 14,2% corticosteroizi orali și 57,0% AINS.

Criterii principale de evaluare (ITT1): Răspunsul ACR 20 la săptămâna 24*

*Răspuns ACR: criteriile Colegiului American de Reumatologie. Răspunsul ACR 20 este definit ca o îmbunătățire de $\geq 20\%$, iar ACR 50 ca o îmbunătățire de $\geq 50\%$ a: numărului de articulații sensibile (din 68) și a numărului de articulații umflate (din 66) și cel puțin 3 dintre următoarele 5 domenii:

- activitatea bolii evaluată de pacient (pe o scală analogică vizuală [VAS] de la 0 la 100),
- activitatea bolii evaluată de medic (pe o scală VAS de la 0 la 100),
- durerea din artrita psoriazică evaluată de pacient (pe o scală VAS de la 0 la 100),
- scorul HAQ-DI (Chestionar de Evaluare a Sănătății),
- proteina C de înaltă sensibilitate [HsCRP] sau rata de sedimentare a eritrocitelor [VSH].

În săptămâna 24, procentul de respondenți ACR 20 a fost mai mare în grupurile cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni (59,4%) și la fiecare 8 săptămâni (52,0%) decât în grupul placebo (22,2%) la riscul de eroare alfa de 5% (p ajustat $< 0,001$ pentru ambele comparații).

Analiza subgrupurilor în funcție de terapia anterioară cu antagoniști TNF:

Randomizarea a fost stratificată în funcție de terapia anterioară cu antagoniști TNF sau nu, cu o dimensiune maximă a eșantionului de 30% pentru pacienții cu terapie anterioară cu antagoniști TNF, și a fost planificată o analiză pe subgrupuri pentru aceste două subpopulații.

La pacienții cu terapie anterioară cu antagoniști TNF, procentul de respondenți ACR 20 în săptămâna 24 a fost de 57,9% și 56,1% în grupurile cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni și respectiv la fiecare 8 săptămâni, și de 17,9% în grupul placebo. La pacienții netratați anterior cu anti-TNF, procentul de respondenți ACR 20 în săptămâna

24 a fost de 60,0% și 50,0% în grupurile cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni și respectiv la fiecare 8 săptămâni, și de 24,1% în grupul placebo.

Cu toate acestea, în absența unei analize statistice robuste, aceste rezultate pur descriptive ar trebui considerate exploratorii.

DISCOVERY 2 (NCT03158285): Studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, cu grupuri paralele (3 grupuri, randomizare 1:1:1) **efectuat la pacienții cu eșec la tratamentele convenționale și care nu au primit anterior tratamente biologice.**

Obiectivul principal: demonstrarea superiorității guselkumabului administrat subcutanat (SC) față de placebo la pacienții cu artrită psoriazică activă care nu au răspuns la terapiile sistemice non-biologice și care nu au primit anterior tratament biologic, prin evaluarea reducerii semnelor și simptomelor artritei psoriazice.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea DMARD-urilor non-biologice (da, nu) și cea mai recentă valoare a CRP disponibilă înainte de randomizare ($< 2,0$ mg/dl față de $\geq 2,0$ mg/dl).

Un număr de 741 de pacienți au fost randomizați în studiu, dintre care 2 au fost randomizați din greșeală și nu au primit niciodată tratament. Dintre cei 739 de pacienți randomizați rămași, 245 au fost randomizați în grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, 248 în grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni și 246 în grupul placebo. Până în săptămâna 24, 23 de pacienți (3,1%) au întrerupt tratamentul din studiu: 9 (3,7%) pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni, 8 (3,2%) pacienți din grupul cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni și 6 (2,4%) pacienți din grupul placebo. Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului din studiu au fost evenimentele adverse ($n = 12$) și lipsa de eficacitate ($n = 6$).

Principalele caracteristici ale pacienților la includere

Caracteristicile demografice ale pacienților la momentul inițial au fost comparabile în cele 3 grupuri de tratament. În populația totală a studiului, majoritatea pacienților au fost bărbați (52,5%), deși bărbații au reprezentat doar 47,6% dintre pacienții din grupul placebo. Vârsta medie a pacienților a fost de 45,7 ani. Durata medie a bolii a fost de 5,46 ani.

Principalele subtipuri de artrită psoriazică au fost artrita poliarticulară cu absența nodulilor reumatoizi (38,0%), spondiloartrită cu artrită periferică (34,9%) și artrită periferică asimetrică (19,9%). Un istoric de entezită a fost raportat la 265 de pacienți (35,9%), cu o durată mediană de 0,9 ani. Un istoric de dactilită a fost raportat la 330 de pacienți (44,7%), cu o durată mediană de 1,0 an.

Scorul DAS 28 (CRP) inițial a fost de 5,20, indicând o activitate semnificativă a bolii, iar scorul vdH-S a fost de 24,65. Conform criteriilor ACR, activitatea bolii a fost moderată până la severă și comparabilă între grupurile de tratament.

Istoricul tratamentului: procentul de pacienți care au primit anterior cel puțin un tratament non-biologic a fost:

- AINS: 93,2%

- Orice tratament între DMARD-uri non-biologice (csDMARD-uri), imunosupresoare și apremilast: 90,9%, dintre care:
 - csDMARD-uri: 90,8%, din care 85% metotrexat
 - corticosteroizi sistemici: 47,0%
 - imunosupresoare: 3,4% (doar ciclosporină)
 - apremilast: 1,8%.

Alte csDMARD-uri administrate anterior au fost sulfasalazina (21,7% dintre pacienți), leflunomida (12,9% dintre pacienți), hidroxiclorochina (1,9% dintre pacienți), clorochina (1,1% dintre pacienți) și preparatele de aur (0,3% dintre pacienți). Principalele motive pentru întreruperea tratamentului cu metotrexat au fost eficacitatea insuficientă (41,6%) și apariția unui eveniment advers (44,3%), iar 10,8% dintre pacienți au avut o contraindicație.

Tratamente concomitente: Pacienții incluși au putut continua tratamentul cu DMARD-uri non-biologice (metotrexat, sulfasalazină, hidroxiclorochină sau leflunomidă), corticosteroizi orali în doze mici sau AINS sau alte analgezice, dacă doza era stabilă și administrată între anumite limite, conform protocolului. La momentul inițial, 69,3% dintre pacienți au continuat tratamentul cu DMARD-uri non-biologice (inclusiv 59,9% metotrexat, 4,7% leflunomidă și 4,2% sulfasalazină), 19,6% corticosteroizi orali și 68,2% AINS.

Criteriul principal de evaluare (ITT1): Răspunsul ACR 20 la săptămâna 24

În săptămâna 24, procentul de respondenți la ACR 20 a fost mai mare în grupurile cu guselkumab 100 mg la fiecare 4 săptămâni (63,7%) și la fiecare 8 săptămâni (64,1%) decât în grupul placebo (32,9%), la un risc de eroare alfa de 5% (p ajustat < 0,001 pentru ambele comparații).

COSMOS (NCT03796858): Studiu de fază IIIb, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, multicentric efectuat la pacienții cu eșec la anti-TNFα (răspuns inadecvat sau intoleranță).

Randomizarea a fost stratificată în funcție de utilizarea inițială a DMARD-urilor non-biologice (da/nu) și expunerea anterioară la 1 sau 2 agenți anti-TNF.

Obiectivul principal: demonstrarea superiorității guselkumabului față de placebo la pacienții cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia anti-TNF.

În cadrul studiului au fost randomizați un număr de 285 de pacienți, respectiv 189 în grupul guselkumab și 96 în grupul placebo. Dintre acești pacienți, 5 (2 [2,1%] în grupul placebo și 3 [1,6%] în grupul guselkumab) au întrerupt participarea la studiu în săptămâna 24. În grupul placebo, 1 pacient și-a retras consimțământul, iar 1 pacient a întrerupt studiul din „alte motive”. În grupul guselkumab, 2 pacienți și-au retras consimțământul, iar 1 a fost pierdut în urmărire.

Înainte de vizita de 24 de săptămâni, 10 (10,4%) și 15 (7,9%) pacienți au întrerupt tratamentul cu placebo, respectiv guselkumab:

- Motivele întreruperii tratamentului cu placebo au fost evenimentele adverse (3,1%, n = 3), inițierea unui medicament interzis, lipsa/pierderea eficacității și „alte motive” (fiecare, 2,1%, n = 2). Un pacient (1,0%) și-a retras, de asemenea, consimțământul.

- Motivele întreruperii tratamentului cu guselkumab au fost retragerea consimțământului (2,6%, n = 5), lipsa eficacității și evenimentele adverse (fiecare, 2,1%, n = 4). Un pacient (0,5%) a început tratamentul cu un medicament interzis, iar un pacient (0,5%) a fost pierdut în urmărire.

Principalele caracteristici ale pacienților la includere

Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 49 de ani, cu o distribuție echilibrată pe sexe (48,4% și, respectiv, 51,6%).

Cele mai frecvente subtipuri de artrită psoriazică au fost:

- artrită poliarticulară fără noduli reumatoizi: 41,7% în grupul placebo și 39,4% în grupul guselkumab;
- artrită periferică asimetrică: 37,5% în grupul placebo și 35,1% în grupul guselkumab.

La momentul inițial, pacienții din grupurile placebo și guselkumab au fost diagnosticați cu artrită psoriazică de o medie de 8,7 ani, respectiv 8,3 ani. Scorul mediu DAS 28 la momentul inițial a fost de 4,57 în grupul placebo și de 4,90 în grupul guselkumab, reflectând o activitate moderată a bolii.

Psoriazisul în plăci a fost observat la 63,5% dintre pacienții din grupul placebo și la 63,4% dintre pacienții din grupul tratat cu guselkumab. Suprafața corporală afectată a fost $\geq 3\%$ pentru 65,6% dintre pacienții din grupul placebo și 77,8% dintre pacienții din grupul guselkumab.

Scorul IGA pentru psoriazis a fost ≥ 2 pentru 69,8% dintre pacienții din grupul placebo și 78,8% dintre pacienții din grupul guselkumab și ≥ 3 pentru 38,5% dintre pacienții din grupul placebo și 41,7% dintre pacienții din grupul guselkumab.

Istoricul tratamentelor anterioare:

- 94,0% dintre pacienți au primit cel puțin un tratament anterior cu csDMARD-uri, imunosupresoare sau apremilast, dintre care 57,9% au primit 1 tratament, 25,3% au primit 2 tratamente și 10,9% au primit ≥ 3 tratamente;
- 94,0% dintre pacienți au primit cel puțin un tratament anterior cu csDMARD-uri, dintre care 60,4% au primit 1 tratament, 24,6% au primit 2 tratamente și 9,1% au primit ≥ 3 tratamente;
- Dintre csDMARD-uri, metotrexatul a fost cel mai frecvent utilizat (90,9% dintre pacienți), urmat de leflunomidă (21,4%) și sulfasalazină (16,5%);
- **toți pacienții (100%) au primit cel puțin un tratament anti-TNF anterior, 88,4% dintre pacienți au primit un agent anti-TNF și 11,6% au primit două tratamente anti-TNF; 84% dintre pacienți au întrerupt tratamentul anti-TNF din cauza eficacității insuficiente și 16% din cauza intoleranței;**
- imunosupresoarele au fost rareori utilizate înainte de includere, ciclosporina fiind administrată doar la 4,2% dintre pacienți;
- doar 2,1% dintre pacienți primiseră anterior tratament cu apremilast.

Datele disponibile din cadrul studiului nu permit stabilirea procentului de pacienți la care DMARD-urile non-biologice, inclusiv metotrexat, nu au răspuns; cu toate acestea, 58,0% dintre pacienții din grupul guselkumab și 61,4% dintre pacienții din grupul placebo au continuat tratamentul cu metotrexat pe parcursul studiului.

Criteriul principal de evaluare (ITT1): Răspunsul ACR 20 în săptămâna 24

În S24, procentul de pacienți cu răspuns ACR 20 a fost mai mare în grupul tratat cu guselkumab 100 mg la fiecare 8 săptămâni (44,4%) decât în grupul placebo (19,8%) la riscul de eroare alfa de 5% ($p < 0,001$).

Profilul de siguranță

În aceste trei studii efectuate la pacienți cu artrită psoriazică, siguranța guselkumabului a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al guselkumabului în psoriazisul în plăci, care este caracterizat în principal prin infecții, inclusiv nazofaringită și infecții ale tractului respirator superior. Nu au fost raportate cazuri de infecții oportuniste în niciunul dintre studii.

Cu toate acestea, în studiile privind artrita psoriazică trebuie menționat în mod specific:

- apariția mai frecventă a creșterii transaminazelor la pacienții tratați cu guselkumab comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (8,6% și 8,3% în grupurile tratate cu guselkumab la fiecare 4 săptămâni și la fiecare 8 săptămâni față de 4,6% în grupul placebo); majoritatea au fost ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (aceste evenimente adverse au fost incluse în RCP);
- apariția a aproximativ zece cazuri de tulburări psihiatrice (depresie, gânduri suicidare), majoritatea apărând la pacienți cu antecedente de depresie sau factori sociali sau economici care au contribuit la aceasta (aceste evenimente adverse psihiatrice nu au fost incluse în RCP și nu fac obiectul unei monitorizări specifice în PGR);
- apariția rară a cazurilor de scădere a numărului de neutrofile, care au fost adăugate în RCP.

Câteva cazuri de tumori au fost observate în timpul studiilor DISCOVER 1 și 2 și COSMOS; totuși, acestea au fost observate fie foarte devreme după începerea studiului, fie la pacienți cu antecedente care ar putea explica dezvoltarea tumorii. În Planul de gestionare a riscurilor, tumorile sunt încă considerate un risc potențial semnificativ, la fel ca și evenimentele cardiovasculare majore. Nu există date de siguranță pentru o perioadă mai mare de un an la pacienții cu artrită psoriazică.

PRECIZARE SETS

Johnson & Johnson România SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic intervențional de fază II EudraCT: 2014-003697-17, protocol CNT01959PSA2001 și raportul final, care dovedesc desfășurarea acestui studiu pe teritoriul României (8). Studiul s-a desfășurat în 2 centre din București, a inclus 5 pacienți români și s-a finalizat în anul 2017.

Titlul studiului:

„Un studiu de fază 2a, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo de evaluare a eficacității și siguranței guselkumabului în tratamentul subiecților cu artrită psoriazică activă”.

Obiectivele principale ale studiului:

- evaluarea eficacității guselkumabului la subiecții cu artrită psoriazică (PsA) activă prin evaluarea reducerii semnelor și simptomelor PsA.
- evaluarea siguranței și tolerabilității guselkumabului la subiecții cu PsA activă.

Un număr de 150 de subiecți a fost planificat a fi înrolați în acest studiu, 100 de subiecți în grupul cu guselkumab și 50 de subiecți în grupul placebo. Un total de 149 de subiecți au fost înrolați și randomizați în grupurile de tratament cu placebo (n=49) și guselkumab (n=100). Toți subiecții randomizați au primit tratamentele atribuite și au fost incluși în analizele de eficacitate și siguranță.

Criterii de includere

Subiecții au fost bărbați sau femei cu vârsta de 18 ani sau peste, diagnosticați cu artrită psoriazică (PsA) activă timp de cel puțin 6 luni înainte de prima administrare a medicamentului de studiu și care au îndeplinit criteriile de clasificare pentru artrita psoriazică (CASPAR) la screening. Subiecții trebuiau să aibă PsA activă definită ca cel puțin 3 articulații umflate și cel puțin 3 articulații sensibile, un nivel al proteinei C reactive (CRP) de $\geq 0,3$ mg/dl și $\geq 3\%$ din suprafața corporală (BSA) cu psoriazis în plăci, cu un răspuns inadecvat la tratamentele actuale sau anterioare pentru PsA, inclusiv medicamente antireumatice modificatoare de boală non-biologice (DMARD), corticosteroizi orali și/sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Subiecții cu expunere anterioară la 1 agent anti-factor de necroză tumorală alfa (TNF α) (dar nu și alte medicamente biologice) au fost incluși, dar limitați la 20% din populația studiului. Subiecții au putut continua doze stabile de MTX (≤ 25 mg/săptămână), corticosteroizi orali (≤ 10 mg/zi de prednison sau echivalent) și/sau AINS pe durata studiului.

Studiul a cuprins 4 părți: perioada de screening (6 săptămâni), o perioadă de tratament dublu-orb (care a constat în tratament cu guselkumab și placebo timp de 24 de săptămâni), o perioadă de tratament activ (guselkumab timp de 20 de săptămâni) și o perioadă de urmărire (12 săptămâni). Durata maximă a studiului pentru un participant nu a depășit 62 de săptămâni, inclusiv perioada de screening. Participanții eligibili au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele două grupuri, într-un raport de 2:1, fie pentru a primi guselkumab 100 mg în săptămânile 0, 4, apoi la fiecare 8 săptămâni, fie placebo în săptămânile 0, 4, apoi la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 24. În săptămâna 24, participanții rămași în grupul placebo au început să fie tratați cu guselkumab 100 mg în săptămânile 24, 28, 36 și 44. Participanții din ambele grupuri de tratament care au prezentat o îmbunătățire $< 5\%$ față de valoarea inițială atât a numărului de articulații dureroase, cât și a celor umflate, în săptămâna 16, s-au calificat pentru o ieșire timpurie și au trecut la terapia în regim deschis cu ustekinumab 45 mg sau 90 mg în săptămânile 16, 20, 32 și 44, în funcție de doza aprobată pentru indicația de artrită psoriazică în țara respectivă de studiu.

Eficacitatea a fost evaluată în principal prin măsurarea procentului de participanți care obțin un răspuns ACR 20 conform criteriilor Colegiului American de Reumatologie (ACR) în săptămâna 24. Siguranța participanților a fost monitorizată pe tot parcursul studiului.

Rezultatele de eficacitate

La subiecții cu psoriazis activ care au avut o afectare $\geq 3\%$ a suprafeței corporale cu psoriazis, guselkumab a demonstrat o „îmbunătățire semnificativă a afecțiunilor articulare și cutanate, a funcției fizice, a entezitei, a dactilitei și a calității vieții în perioada controlată cu placebo de 24 de săptămâni. Toate criteriile de evaluare principale și secundare au fost îndeplinite. Eficacitatea a fost bine menținută după săptămâna 24 până în săptămâna 44, sfârșitul perioadei de tratament și la vizita de urmărire din săptămâna 56.

Criteriul principal de evaluare - Procentul subiecților care obțin un răspuns ACR 20 în săptămâna 24: 58,0% subiecți din grupul tratat cu guselkumab comparativ cu grupul placebo 18,4% ($p < 0,001$).

Criteriile de evaluare secundare majore:

- Procentul subiecților care au obținut un răspuns PASI 75 în săptămâna 24: 78,6% subiecți din grupul tratat cu guselkumab comparativ cu grupul placebo 12,5% ($p < 0,001$).
- Modificarea scorului HAQ-DI față de valoarea inițială în săptămâna 24: modificare medie față de valoarea inițială de -0,42 pentru grupul tratat cu guselkumab comparativ cu -0,06 pentru grupul placebo ($p < 0,001$).
- Procentul subiecților care obțin un răspuns ACR 20 în săptămâna 16: 60,0% subiecți din grupul tratat cu guselkumab comparativ cu 16,3% pentru grupul placebo ($p < 0,001$).
- Procentul subiecților care obțin un răspuns ACR 50 în săptămâna 24: 34,0% subiecți din grupul tratat cu guselkumab comparativ cu 10,2%, grupul placebo ($p = 0,002$).
- Procentul de îmbunătățire a scorului entezitei în săptămâna 24 pentru subiecții cu entezită la momentul inițial: modificare procentuală mediană față de valoarea inițială de -100% pentru grupul tratat cu guselkumab comparativ cu modificarea procentuală mediană față de valoarea inițială de -33,33% pentru grupul placebo ($p = 0,009$).
- Procentul de îmbunătățire a scorurilor dactilitei în săptămâna 24 pentru subiecții cu dactilită la momentul inițial: modificare procentuală mediană față de valoarea inițială de -100% pentru grupul tratat cu guselkumab comparativ cu modificarea procentuală mediană față de valoarea inițială de -33,33% pentru grupul placebo ($p < 0,001$).

Profilul de siguranță

Cel mai frecvent EA în ambele grupuri de tratament a fost nazofaringita, care a fost raportată la 10,2% dintre subiecții din grupul placebo și 6,0% în grupul guselkumab până în săptămâna 24 și 0 în grupul crossover placebo → guselkumab, 10,0% în grupul guselkumab și 7,8% în grupul combinat guselkumab până în săptămâna 56. Alte EA raportate la $>2\%$ din subiecții din grupul combinat guselkumab până în săptămâna 56 au inclus creșterea alanin aminotransferazei (ALT) (4,7%), leucopenie (4,7%), creșterea aspartat aminotransferazei (AST) (3,9%), neutropenie (3,1%), infecție a tractului respirator superior (3,1%) și steatoză hepatică (2,3%).

Utilizarea concomitentă de MTX cu guselkumab nu pare să fi avut un impact semnificativ asupra frecvenței generale a reacțiilor adverse sau a profilurilor reacțiilor adverse până în săptămânile 16, 24 și 56.

Până în săptămâna 24, 1 (2,0%) subiect din grupul placebo a raportat un eveniment advers grav (SAE) de leziune articulară, iar 1 (1,0%) subiect din grupul guselkumab a raportat un SAE de infarct miocardic. După săptămâna 24, au fost raportate 5 SAE suplimentare (osteoartrită, pupile inegale, fractură de radius, pneumonie, keratită ulcerativă) în grupul guselkumab. Până în săptămâna 56, 6,0% din grupul guselkumab (4,7% din grupul guselkumab combinat) au raportat 1 sau mai multe SAE. Toate evenimentele au fost de natură singulară și nu s-a observat niciun model evident. Până în săptămâna 56 nu s-a înregistrat niciun deces în cadrul studiului.

Limitări

Rezultatele studiului au fost limitate de dimensiunea mică a eșantionului și de durata relativ scurtă a urmăririi pentru detectarea evenimentelor adverse rare. Lipsa unui comparator activ a limitat, de asemenea, comparația cu alte terapii pentru artrita psoriazică. Eficacitatea și siguranța guselkumabului la subiecții cu PsA fără psoriazis sau cu psoriazis limitat necesită o evaluare suplimentară, având în vedere că toți participanții au avut o suprafață corporală $\geq 3\%$ a psoriazisului.

Numărul de subiecți care au primit anterior inhibitori anti-TNF α a fost prea mic pentru a estima în mod fiabil răspunsul clinic la această populație, la fel ca și numărul de subiecți cu subseturi specifice de psoriazis (de exemplu, spondilită psoriazică). Dezechilibrele mici ale grupului de tratament în ceea ce privește suprafața corporală (BSA), PASI, entezita, dactilita și utilizarea MTX la momentul inițial s-au datorat numărului mic de subiecți placebo și nu a fost de așteptat ca acestea să aibă un impact asupra interpretării rezultatelor.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului publicat la data de 19 mai 2021, Comisia de Transparență a acordat un **beneficiu moderat** pentru Tremfya în monoterapie sau în asociere cu MTX în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD).

Locul în strategia terapeutică

TREMFYA (guselkumab), anti-IL23, reprezintă un tratament de fond de linia a doua sau a treia pentru artrita psoriazică activă la adulți, după eșecul unui tratament de linia întâi cu un tratament de fond convențional.

Ca și în cazul altor anti-interleukine, având în vedere:

- absența datelor comparative directe cu anti-TNF,

- experiența de peste 15 ani cu aceste medicamente (autorizația de punere pe piață pentru etanercept datând din 2003),

- demonstrarea eficacității lor asupra distrugerii articulare,

Comisia consideră că anti-TNF ar trebui favorizate ca tratament bDAMRD de primă intenție. Rolul TREMFYA (guselkumab) este în principal după eșecul a cel puțin unui anti-TNF (adică în linia a treia și ulterioare).

NICE/SMC

Ghidul **NICE** publicat la data de 10 august 2022, recomandă Guselkumab, în monoterapie sau în asociere cu metotrexat, ca opțiune pentru tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți a căror boală nu a răspuns suficient de bine la medicamentele antireumatice modificatoare de boală (DMARD) sau care nu le pot tolera. Este recomandat numai dacă pacienții au fost tratați anterior cu 2 DMARD-uri convenționale și:

- au avut în tratament cel puțin un DMARD biologic, sau
- inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa sunt contraindicați, însă ar fi luați în considerare în caz contrar (așa cum este descris în ghidul NICE de evaluare pentru tehnologiile etanercept, infliximab și adalimumab pentru tratamentul artritei psoriazice).

Guselkumab este recomandat numai dacă firma îl furnizează conform acordului comercial încheiat.

Conform Deciziei nr. 2360/09.07.2021, **SMC** a acceptat utilizarea restricționată a Guselkumab în cadrul NHS Scotland pentru indicația de la punctul 1.9, astfel:

- pentru pacienții a căror boală nu a răspuns adecvat sau care au prezentat intoleranță la două terapii anterioare cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) convenționale și care sunt naivi la terapia biologică DMARD (populație netratată anterior cu medicamente biologice);
- pentru pacienții a căror boală nu a răspuns adecvat la DMARD-urile convenționale și la unul sau mai mulți inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF) (populație tratată cu medicamente biologice) și
- pentru pacienții la care inhibitorii TNF sunt contraindicați sau nu sunt tolerați.

IQWiG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWiG, A20-112/24.02.2021 referitoare la beneficiul adițional a Guselkumab comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT) pentru indicația de la punctul 1.9, sunt prezentate în Tabelul 1 de mai jos.

Tabel nr. 1: Guselkumab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

<i>Indicație</i>	<i>Terapia de comparație adecvată^a</i>	<i>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</i>
------------------	---	---

În monoterapie sau în asociere cu metotrexat la pacienții adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat la sau au prezentat intoleranță la terapia anterioară cu modifikatori antireumatici ai bolii (DMARD) ^b .	Un antagonist al TNF-alfa (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab) sau un inhibitor al IL17 (ixekizumab), posibil în asociere cu metotrexat	Beneficiul adițional nu este dovedit.
În monoterapie sau în asociere cu metotrexat la pacienții adulți cu artrită psoriazică activă care au răspuns inadecvat la sau nu au tolerat terapia anterioară cu medicamente antireumatice biologice modifcatoare de boală (bDMARD)	Trecerea la un alt medicament antireumatic modifikator al bolii (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab), dacă este necesar, în asociere cu metotrexat.	Beneficiul adițional nu este dovedit.
a: Terapia comparativă adecvată, stabilită de Comitetul Federal Comun (G-BA), este prezentată în fiecare caz. În cazurile în care compania poate selecta o terapie comparativă din mai multe alternative, pe baza alegerii terapiei comparative adecvate de către G-BA, selecția corespunzătoare companiei este evidențiată cu caractere aldine. b: Populația de pacienți luată în considerare pentru întrebarea 1 este formată din pacienți netratați anterior cu bDMARD.		

Decizia G-BA publicată în data de 29.06.2021, referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu Guselkumab în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru indicația de la punctul 1.9, este după cum urmează:

a) Pacienți adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat la sau au fost intoleranți la terapia anterioară cu modifikatori antireumatici ai bolii (DMARD)

ACT: un antagonist al TNF-alfa (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab) sau un inhibitor al interleukinei (ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab), posibil în asociere cu metotrexat

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al guselkumabului comparativ cu terapia de comparație adecvată: **beneficiul adițional nu este dovedit.**

b) Pacienți adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns inadecvat sau au fost intoleranți la terapia anterioară cu medicamente antireumatice biologice modifcatoare de boală (bDMARD)

ACT: trecerea la un alt medicament antireumatic modifikator al bolii (adalimumab sau certolizumab pegol sau etanercept sau golimumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab), dacă este necesar, în asociere cu metotrexat

Amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al guselkumabului comparativ cu terapia de comparație adecvată: **beneficiul adițional nu este dovedit.**

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

Johnson & Johnson România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI GUSELKUMABUM și DC Tremfya 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația de la punctul 1.9, este compensat în **21 de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia,

Bulgaria, Croația, Cehia, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

4.COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Calculul costurilor terapiei, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Cap.I, pct.23:

„Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.**”

Solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei medicamentul cu DC TALTZ 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut (DCI IXEKIZUMABUM), **compensat necondiționat** în Listă în baza Deciziei ANMDMR nr. 353/17.03.2020 pentru indicația „Taltz, administrat singur sau împreună cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți la care răspunsul terapeutic a fost inadecvat sau care au demonstrat intoleranță după administrarea unuia sau mai multor medicamente antireumatice modificatoare

ale bolii (DMARD)", al cărui tratament de prescriere este menționat în *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M) ARTRITA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI* prezentat mai sus și care corespunde definiției comparatorului în acord cu prevederile OMS nr.861/2014 actualizat.

Pentru calculul costurilor terapiei (Tabelul nr.2 de mai jos) s-a luat în considerare situația **pacienților responderi**, cu administrarea tratamentului conform dozei recomandate în RCP, având în vedere faptul că SETS nu dispune de date la nivel național referitoare la procente de pacienți cu artrită psoriazică parțial responderi/non-responderi sau cu afecțiuni asociate/risc crescut, care necesită ajustări ale dozelor/întreruperea terapiei, pentru tratamentele cu Tremfya și Taltz.

De asemenea, având în vedere că Tremfya și Taltz se administrează atât în monoterapie, cât și în asociere cu MXT (respectiv în aceeași asociere terapeutică), precum și marea variabilitate a dozei de MXT administrată în funcție de particularitățile pacientului, calculul costurilor terapiei se va efectua doar pentru administrarea în monoterapie, diferența reflectată de comparația costurilor celor 2 terapii fiind aceeași în cazul monoterapiei și administrării asociate cu MTX.

Calculul costurilor terapiei cu Tremfya 100 mg

Doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni.

An 1: inițiere 2 st + menținere 6 st = 8 st.

An 2+3: $(2 \times 52)/8 = 13$ st.

Costuri 3 ani: 21 st x 7401,59 lei = 155.433,39 lei

Calculul costurilor terapiei cu Taltz 80 mg

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.

An 1: inițiere 2 st + menținere 13 st = 15 st.

An 2+3: $(2 \times 52)/4 = 26$ st.

Costuri 3 ani: 41 st x 3800,94 lei = 155.838,54 lei

Tabel nr. 2: Calculul costurilor terapiei (Prețuri conform OMS nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr.601/27.06.2025)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/UT (lei)	Cost terapie 3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
IXEKIZUMABUM	Taltz 80 mg sol inj în st inj preumplut	cutie x 1st inj preumplut x 80 mg	3800,94	155.838,54	-
GUSELKUMABUM	Tremfya 100 mg sol inj	cutie x 1 st inj (pen) preumplut x 100 mg	7401,59	155.433,39	- 0,26

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

Schema de administrare detaliată pe săptămâni a tratamentelor cu Tremfya și Taltz pentru o perioadă de 3 ani calendaristici este prezentată în tabelul 3, de mai jos. Menționăm că săptămâna S0 corespunde primei zile de administrare a dozei de inducție în cazul ambelor terapii (vezi EPAR Tremfya [9], schemele de administrare din studiile DISCOVERY 1 și 2, grupul 2 cu administrarea guselkumab conform RCP).

Tabel nr.3: Schema de administrare detaliată pe săptămâni a tratamentelor cu Tremfya și Taltz pe o perioadă calendaristică de 3 ani

TREMFLYA 100 mg																											
	S0 (Ziua 1)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22	S23	S24	S25	S26
An 1	1				1								1							1							
	S27	S28	S29	S30	S31	S32	S33	S34	S35	S36	S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44	S45	S46	S47	S48	S49	S50	S51	S52	
		1								1								1								1	
An 2	S53	S54	S55	S56	S57	S58	S59	S60	S61	S62	S63	S64	S65	S66	S67	S68	S69	S70	S71	S72	S73	S74	S75	S76	S77	S78	S79
								1							1								1				
	S80	S81	S82	S83	S84	S85	S86	S87	S88	S89	S90	S91	S92	S93	S94	S95	S96	S97	S98	S99	S100	S101	S102	S103	S104		
An 3					1								1								1						
	S105	S106	S107	S108	S109	S110	S111	S112	S113	S114	S115	S116	S117	S118	S119	S120	S121	S122	S123	S124	S125	S126	S127	S128	S129	S130	S131
				1								1								1							
	S132	S133	S134	S135	S136	S137	S138	S139	S140	S141	S142	S143	S144	S145	S146	S147	S148	S149	S150	S151	S152	S153	S154	S155	S156		
	1								1									1							1		
TALTZ 80 mg																											
	S0 (Ziua 1)	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22	S23	S24	S25	S26
An 1	2				1				1				1				1			1				1			
	S27	S28	S29	S30	S31	S32	S33	S34	S35	S36	S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44	S45	S46	S47	S48	S49	S50	S51	S52	
		1				1				1				1				1			1				1		
An 2	S53	S54	S55	S56	S57	S58	S59	S60	S61	S62	S63	S64	S65	S66	S67	S68	S69	S70	S71	S72	S73	S74	S75	S76	S77	S78	S79
					1				1				1				1			1			1				
	S80	S81	S82	S83	S84	S85	S86	S87	S88	S89	S90	S91	S92	S93	S94	S95	S96	S97	S98	S99	S100	S101	S102	S103	S104		
	1				1				1				1				1			1			1			1	
An 3	S105	S106	S107	S108	S109	S110	S111	S112	S113	S114	S115	S116	S117	S118	S119	S120	S121	S122	S123	S124	S125	S126	S127	S128	S129	S130	S131
				1					1				1				1			1			1				
	S132	S133	S134	S135	S136	S137	S138	S139	S140	S141	S142	S143	S144	S145	S146	S147	S148	S149	S150	S151	S152	S153	S154	S155	S156		
		1				1				1				1				1			1				1		

În concluzie, Tremfya generează între 5% economii și până la 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, respectiv un **impact bugetar neutru**.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25

3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;	45*
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15
TOTAL	85

*Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

6. CONCLUZII

Ca urmare a **reevaluării** medicamentului TREMFYA pe baza elementelor suplimentare depuse de Johnson & Johnson România SRL la dosar și în acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI GUSELKUMABUM și DC Tremfya 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația „*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 un medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD)*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, **SUBLISTA C, SECȚIUNEA C1 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, G31c Artropatia psoriazică.**

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm **compensarea necondiționată** a medicamentului cu DCI GUSELKUMABUM și DC Tremfya 100 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut, pentru indicația terapeutică „*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 un medicament antireumatic modificador al bolii (DMARD)*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP TREMFYA: Tremfya, INN-guselkumab
2. AVIS HAS: 1
3. NICE GUIDANCE: Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs
4. SMC ADVICE: guselkumab-tremfya-final-july-2021-for-website.pdf
5. Raport IQWiG: A20-112 - Guselkumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0
6. Decizie G-BA: Beschluss
7. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update:
<https://ard.bmj.com/content/83/6/706>
8. NCT02319759: Study Details | Efficacy and Safety Study of Guselkumab in the Treatment of Participants With Active Psoriatic Arthritis (PsA) | ClinicalTrials.gov
9. EPAR TREMFYA: Tremfya II-17 - EPAR

Raport finalizat in data de: 05.09.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Lavinia Popescu