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: TOFACITINIB

INDICAȚIE: • ***în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii, • ca monoterapie în caz de intoleranţă la MTX sau • atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.***

Data depunerii dosarului	**14.12.2020**
Numărul dosarului	**20069**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin introducerea unor noi concentrații

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: Tofacitinib

1.2. DC: Xeljanz 11 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L04AA29

1.4. Data eliberării APP: 22.03.2017

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG reprezentat prin Pfizer Romania S.R.L.

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	Comprimate. elib. prel
Concentraţie	**11 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	Cutie cu 13 blist. din alu/PVC/alu x7 compr.elib. prel.
Forma farmaceutică	**Comprimate. elib. prel**
Concentraţie	**11 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blist. din alu/PVC/alu x 7 compr. elib. prel.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Xeljanz 11 mg	**10.879,69 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Xeljanz 11 mg	**119,55 lei**

Preţul cu amănuntul pe ambalaj Xeljanz 11 mg compr. elib. prel	**3.396,65 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Xeljanz 11 mg	**121,30 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Xeljanz :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tofacitinib • în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii, • ca monoterapie în caz de intoleranţă la MTX sau • atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.	Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi pot fi trecuți la tofacitinib 11 mg comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi în ziua care urmează ultimei doze de tofacitinib 5 mg comprimate filmate.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Xeljanz:

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste.

Insuficiență hepatică moderata Child Pugh B

Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi

Insuficiență hepatică severa Child Pugh C

Nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Pacienţi cu insuficienţă renală severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă) cu clearence-ul creatininei <30/min.

Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi. Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 10 mg de două ori pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă ar trebui să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tofacitinib la copii și adolescenți cu vârsta de la 0 ani până la sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, medicamentul cu DCI Tofacitinib este inclus în G31b: Poliartrita reumatoida din cadrul 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 poziționat la nr. 10 cu adnotarea specifică tratamentelor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii. [3].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021 actualizat cu ultima completare, protocolul aferent DCI Tofacitinib este următorul :

,, Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 108 cod (L043M): DCI POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), COLIMUMABUM** 1 , CERTOLIZUMABUM** 1 , RITUXIMABUM** 1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM** 1 , ABATACEPTUM** 1 ŞI A REMISIVELOR SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB** 1, TOFACITINIB** 1

I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatisminflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ.

Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conformcriteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii
- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);
- eroziuni evidenţiate imagistic;
- status funcţional alterat (HAQ peste 1,5); - prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindromFelty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şiexcludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şicu remisive sintetice ţintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide 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 (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
- remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale 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).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartriteireumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară[1])	Puncte
1 articulaţie mare[2])	0
2 - 10 articulaţii mari	1
1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)[3])	2
4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)	3
> 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)[4])	5
B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[5])	
FR şi anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)[6])	
PCR şi VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor[7])	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:
[1]) afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează.
[2]) articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene.
[3]) articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene.
[4]) se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).
[5]) valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.
[6]) valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.
[7]) durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

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 (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

- metotrexat – conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea

injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);

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

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);

- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:

• ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;

• azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

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, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici (< 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activităţii bolii

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulaţiilor dureroase;

- NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;

- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;

- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:

- DAS28 < 2,6 = remisiune:

- DAS28 > 2,6 şi < 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);

- DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);

- DAS28 > 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA). Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosindDAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	> 1,2	0,6 - 1,2	< 0,6
DAS28 < 3,2	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
DAS28 > 5,1	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

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 modifica schema de tratament, utilizând DAS28 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 ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulaţii dureroase (NAD); - numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

***Criterii de includere** a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptumşi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib).*

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conformcriteriilor ACR/EULAR (2010);
2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;
2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conformcriteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:
- 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);

- şi 2 din următoarele 3 criterii: • redoare matinală peste 60 de minute;
• VSH > 28 mmla o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
• proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale

Indicele DAS28 se calculează conformpracticii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum12 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, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui cazca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precumşi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

***Screeningul** necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)*

1. *Tuberculoza*

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă 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 mmse indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimumo 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 un 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, precumşi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti- HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precumşi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului 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 sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide 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** în tratamentul cu agenţii biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)*

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
- sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib).

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

- numărul de articulaţii dureroase (NAD);
- numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precumşi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4

săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conformrecomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, 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); conformrecomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;

- abatacept;

- rituximab (original şi biosimilar);

- tocilizumab;

- terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib).

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.

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. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanţilor de TNFα: *adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)*

1. Adalimumab (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat,

medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 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. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

3. Etanercept (original şi biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

5. Infliximab (original şi biosimilar): se utilizează în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabumpână la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni

***B. Clasa blocanţilorco-stimulării limfocitelor T -** abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.*

***C. Blocanţi aireceptorului pentru IL-6** - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:*

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg

- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

***D. Terapia cu anticorpi anti-CD20**: rituximab (original şi biosimilar)*

Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:
- pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):
- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecţiuni demielinizante.

Rituximab (original şi biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maximtolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:
- există o boală activă reziduală (DAS 28 > 3,2); sau

- se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu > 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):

- baricitinib: doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienţii cu vârste de > 75 ani şi poate fi adecvată şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente, la pacienţii cu clearence al creatininei între 30 şi 60 ml/min şi la pacienţii care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cumar fi probenecidul.

- tofacitinib: doza recomandată este de 5 mg de 2 ori pe zi oral. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolismpulmonar.

Atitudinea la pacienţiicu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:

- numărul articulaţiilor dureroase < 1;

- numărul articulaţiilor tumefiate < 1;

- proteina C reactivă < 1 mg/dl; - aprecierea globală de către pacient < 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) < 3,3, definit conformformulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conformcriteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cumurmează:

- abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - 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 2 luni, 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.

- etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximab (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, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări.

- rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

- tofacitinib: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

***Criterii de excludere** a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:*

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

1.1. 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;

1.2. tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. 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;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

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

2.2. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
2.3. pentru agenţii anti-TNTα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;
2.4. pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 10 9 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 10 9 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.
2.5. pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3 , număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3 , scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobina < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).

II. 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, precumşi 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 PR, confirmat conformcriteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative şi comorbidităţi;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
- nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (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/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după cazîndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.
Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.
Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discut cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). 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), precumşi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precumşi 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.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020,

- *adăugarea reprezintă includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiaşi indicaţii cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situaţiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR pentru situaţia descrisa mai sus, trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1, respectiv analiza de impact financiar;*
- *analiza de impact financiar se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin;*
- *pentru situaţiile de adăugare pentru o altă concentraţie sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeaşi indicaţie cu concentraţia sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentraţia sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *costul terapiei reprezintă preţul total al DCI calculat la nivel de preţ cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul naţional al preţurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcţie de dozele şi durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional ca medicamentul evaluat .*

2.1 Creare adresabilitate pacienți

Xeljanz este un inhibitor puternic selectiv și reversibil al familiei de kinaze Janus (JAK), cu un grad mare de selectivitate, comparativ cu inhibarea altor kinaze ale genomului uman. Acesta este un inhibitor JAK cu greutate moleculară mică, cu administrare orală, care acționează intracelular (1).

Xeljanz este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, fiind disponibil sub formă de comprimate filmate de 5 mg pentru administrare orală. Agenția Europeană a Medicamentului a autorizat și formularea de comprimate cu eliberare prelungită, Xeljanz 11 mg, ce are aceeași indicație ca forma de 5 mg. Eficacitatea Xeljanz a fost demonstrată atât în monoterapie, cât şi în asociere cu metotrexat (MTX) (2).

Indicația terapeutică aprobată de către Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA-European Medicines Agency) (2):

- XELJANZ în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii.
- XELJANZ poate fi administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.

Xeljanz 11 mg, comprimate cu eliberare prelungită, reprezintă o opțiune adițională de tratament pentru pacienții cu artrită reumatoidă moderată/severă. Evidențele ce susțin această opțiune de tratament sunt:

1. Xeljanz 11 mg, comprimate cu elibarare prelungită, este bioechivalentă cu Xeljanz comprimate cu eliberare imediată cu privire la Aria de sub curbă (ASC) fapt demonstrat de două studii clinice (3), (4)
2. Alimentele au un impact minim asupra expunerii sistemice a Xeljaz 11 mg cu eliberare prelungită, după cum este demonstrat în studii farmacocinetice (3)
3. Dovezile de utilizare din viața reală sugerează că Xeljanz 11 mg atinge eficiență comparabilă cu Xeljanz 5 mg în ceea ce privește îmbunătățirea clinică a bolii (5), (6)
4. Pacienții care ating perioade de activitate redusă a bolii cu tratament combinat Xeljanz 11 mg si Metotrexat (MTX) și care doresc să discontinue, sau sunt intoleranți vis-a-vis de tratamentul cu MTX pot face acest lucru fără a aștepta o înrăutățire semnificativă a bolii, măsurat conform scorului DAS28-4(ESR) ce ia în considerare 28 de încheieturi (7)
5. Xeljanz 11 mg a demonstrat în monoterapie rezultate comparabile cu asocierea Xeljanz 11mg-MTX (7)
6. Siguranța formulării cu eliberare prelungită, Xeljanz 11 mg, este consistentă cu forma Xeljanz 5 mg, fapt verificat și în cazul pacienților ce au întrerupt terapia combinată cu MTX (6) (7) (4) (5)
7. Analizele aferente studiilor randomizate controlate si observaționale au demonstrat o aderență superioară a pacienților cu AR în cazul utilizării formulării cu eliberare prelungită (8)
8. Dovezile de utilizare din viața reală au demonstrat de asemenea o aderență superioară la tratament în cazul pacienților ce au utilizat Xeljanz 11 mg, comparativ cu cei care au utilizat Xeljanz 5 mg (9)

2.2. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform informațiilor depuse de către solicitant medicamentul cu DCI Tofacitinib este rambursat în **13** state membre ale Uniunii Europene. Acestea sunt: Bulgaria, Cipru, Croația , Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda ,Olanda, Suedia și Marea Britanie.

2.3. Analiza de impact financiar

În tabelul următor este prezentată analiza de impact financiar aferentă terapiei cu Xeljanz 40 mg comprimate filmate.

DCI	DC	Tipul de medicament în funcție de compensare	Mărimea ambalajului	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	Preţul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	Costul anual al terapiei	Impactul bugetar al terapiei evaluate
Tofacitinib	**Xeljanz 5 mg comprimate filmate**	**Medicament compensat**	**Cutie cu 4 blistere Al/PVC/Al x 14 comprimate filmate**	**3.396,65 lei**	**60,65 lei**	**44.274,5 lei (2x 60,65 x 365)**	-1,44%
Tofacitinib	**Xeljanz 11 mg comprimate elib. prel**	**Medicament necompensat**	**Cutie cu 13 blist. din alu/PVC/alux7 comprimate cu eliberare prelungita**	**10.879,69 lei**	**119,55 lei**	**43.635,75 lei (1 x 119,55 x 365)**	
Tofacitinib	Xeljanz 11 mg comprimate **elib. prel**	Medicament **necompensat**	Cutie cu 4 blist. din alu/PVC/alu x 7 **compr. elib. prel.**	**3.396,65 lei**	**121,30 lei**	44.274,5 lei (1x121,30x365)	**0**

Conform analizei prezentate, impactul bugetar aferent terapiei evaluate este neutru.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Tofacitinib** indicat pentru: "*tratamentul• în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii, • ca monoterapie în caz de intoleranţă la MTX sau • atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat ,,* întrunește criteriile de **adăugare** 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.* [5]

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

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Tofacitinib cu noua concentrație a medicamentului Xeljanz.

Referințe bibliografice:

1. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. ***Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al.*** *2016, Clin Exp Rheumatol.*

2. Xeljanz 11 mg RCP. ***EMA.*** *https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200131146843/anx_146843_ro.pdf, 2020.*

3. Extended-release Once-daily Formulation of Tofacitinib: Evaluation of Pharmacokinetics Compared with Immediate-release Tofacitinib and Impact of Food. ***Lamba M, Wang R, Fletcher T, Alvey C, Kushner J, Stock TC.*** *2016, J Clin Pharmacol.*

4. Model-informed development and registration of a once-daily regimen of extended-release tofacitinib. ***Lamba M, Hutmacher MM, Furst DE, et al.*** *2017, Clin Pharmacol Ther., pp. 101(6):745-753.*

5. Modified- versus immediate-release tofacitinib in Japanese rheumatoid arthritis patients: a randomized, phase III, non-inferiority study. ***Tanaka Y, Sugiyama N, Toyoizumi S, et al.*** *2019, Rheumatology (Oxford)., pp. 58(1):70-79.*

6. Clinical effectiveness of tofacitinib 11 mg once daily (QD) versus tofacitinib 5 mg twice daily (BID) in the Corrona US RA registry. ***Cohen S, Litman HJ, Chen C, et al.***

7. Methotrexate withdrawal in patients with rheumatoid arthritis who achieve low disease activity with tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate (ORAL Shift): a randomised, phase 3b/4, non-inferiority trial. ***Cohen SB, Pope J, Haraoui B, et al.*** *2019, The Lancet Rheumatology., pp. e23-e34.*

8. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. ***Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al.*** *J Manag Care Pharm, pp. 18(7):527-539.*

9. Leveraging real-world evidence to augment clinical trial findings and inform regulatory decisions: tofacitinib modified-release 11 mg once daily versus immediate-release 5 mg twice daily in the treatment of rheumatoid arthritis. ***Cohen SB, Dougados M, Greenberg JD, et al.*** *2020.*

Raport finalizat în data: 26.07.2021

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