



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: FILGOTINIBUM

**INDICAȚIE:** *tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX)*

Data depunerii dosarului

04.08.2022

Numărul dosarului:

11491

Punctaj: 85



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Filgotinibum  
1.2. DC: Jyseleca 200 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: L04AA45  
1.4. Data eliberării APP: 24.09.2020  
1.5. Deținătorul de APP: Galapagos NV - BELGIA  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	200 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flacon din PEID x 30 comprimate filmate

- 1.8. Preț conform O.M.S.

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Jyseleca 200 mg	3.500,15 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Jyseleca 200 mg	116,67 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX).	Doza recomandată de filgotinib la pacienții adulți este de 200 mg o dată pe zi.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Jyseleca:

### Grupe speciale de pacienți

#### Pacienți vârstnici

#### Poliartrita reumatoidă

O doză de început de 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 75 ani și peste deoarece experiența clinică este limitată.

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq$  60 ml/minut). O doză de filgotinib 100 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (ClCr între 15 și < 60 ml/minut). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

#### Insuficiență hepatică



*Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B conform clasificării Child-Pugh). Filgotinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.*

**Copii și adolescenți**

*Siguranța și eficacitatea filgotinibului la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

## **Precizare DETM**

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, DM Regulatory Consulting, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Filgotinibum și DC Jyseleca 200 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Jyseleca este indicat pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX)*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

### **EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ FILGOTINIBUM (Jyseleca) – studiile clinice FINCH 1 și FINCH 2**

Deținătorul autorizației de introducere pe piață a depus la dosar dovada derulării pe teritoriul României a 2 studii clinice:

- Studiul clinic “*A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Filgotinib Administered for 52 weeks in Combination with Methotrexate to Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Methotrexate*” (Finch 1), Protocol nr. GS-US-417-0301, conform autorizației ANMDMR nr. 4564E/27.10.2016.

Studiul s-a desfășurat în 4 centre din țară: Spitalul Clinic “Sf. Maria”, Secția Reumatologie București, Spitalul Clinic “Sf. Maria” Departamentul de Medicină internă, București, SC. Ianuli Med Consult SRL, Secția Reumatologie, București și Spitalul Județean de Urgență , Secția Reumatologie, Bacău .

- Studiul clinic “*A Randomized, Double-blind, Placebo- and Active-controlled, Multicenter, Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Filgotinib Administered for 52 Weeks Alone and in Combination with Methotrexate (MTX) to Subjects with Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Are Naive to MTX Therapy*” (Finch 3), conform autorizației ANMDMR nr. 4565E/27.10.2016.

Studiul s-a desfășurat în 3 centre din țară: Spitalul Clinic “Sf. Maria”, Secția Reumatologie București, Spitalul Clinic “Sf. Maria” Departamentul de Medicină internă, București și S.C. Ianuli Med Consult SRL, Secția Reumatologie, București.

Eficacitatea și siguranța filgotinibului administrat o dată pe zi au fost evaluate în cadrul a trei studii de



fază 3 (FINCH 1 și 3). Acestea au fost studii multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, la pacienți cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă, diagnosticată conform criteriilor din 2010 ale Colegiului American de Reumatologie (American College of Rheumatology, ACR)/Ligii Europene împotriva Reumatismului (European League Against Rheumatism, EULAR).

FINCH 1 a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni la 1755 de pacienți cu artrită reumatoidă care au avut un răspuns inadecvat la MTX. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi, filgotinib 100 mg o dată pe zi, adalimumab o dată la 2 săptămâni sau placebo, acestea fiind adăugate la terapia de fond stabilă cu MTX. În săptămâna 24, pacienții cărora li se administra placebo au fost randomizați din nou la filgotinib 100 mg sau 200 mg o dată pe zi, până în săptămâna 52. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 12.

FINCH 3 a fost un studiu cu durata de 52 de săptămâni la 1249 pacienți cu poliartrită reumatoidă care nu au fost expuși anterior la tratamentul cu MTX. Pacienților li s-a administrat filgotinib 200 mg o dată pe zi plus MTX o dată pe săptămână, filgotinib 100 mg o dată pe zi plus MTX o dată pe săptămână, filgotinib 200 mg (în monoterapie) o dată pe zi sau MTX (în monoterapie) o dată pe săptămână. Criteriul principal de evaluare a fost proporția de pacienți care au obținut un răspuns ACR20 în săptămâna 24.

#### **Răspuns clinic**

Au fost observate rate de răspuns mai mari comparativ cu placebo sau MTX în săptămâna 2 pentru ACR20, iar răspunsurile s-au menținut până în săptămâna 52. Tratamentul cu filgotinib 200 mg a determinat îmbunătățiri în ceea ce privește toate componentele ACR individuale, inclusiv numărul de articulații sensibile și umflate, evaluările globale efectuate de pacient și de medic, scorul la Indexul de dizabilitate al chestionarului pentru evaluarea sănătății (HAQ-DI), evaluarea durerii și PCR cu sensibilitate înaltă, comparativ cu placebo sau MTX.

#### **Activitatea scăzută a bolii și remisiunea**

În cadrul studiilor de fază 3, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu filgotinib 200 mg plus MTX sau alte MARMB-CS au obținut o activitate scăzută a bolii și/sau remisiunea ( $DAS28-CRP \leq 3,2$  și  $DAS28-CRP < 2,6$ ) în săptămânile 12 și 24, comparativ cu placebo sau MTX. În cadrul FINCH 1, filgotinib 200 mg a fost non-inferior adalimumabului în săptămâna 12 în ceea ce privește  $DAS28-CRP \leq 3,2$ .

#### **Răspuns radiografic**

Inhibarea progresiei deteriorării structurale a articulației a fost evaluată folosind scorul Sharp total modificat (mTSS) și componentele sale, scorul de eroziune și scorul îngustării spațiului articular, în săptămânile 24 și 52 în cadrul FINCH 1 și FINCH 3. La pacienții care au avut un răspuns inadecvat la MTX, tratamentul cu filgotinib plus MTX a determinat o inhibare semnificativă din punct de vedere statistic a progresiei deteriorării structurale a

articulației, comparativ cu placebo plus MTX, în săptămâna 24 (Tabelul 1). Analizele scorurilor de eroziune și de îngustare a spațiului articular au fost concordante cu scorurile globale.

Tabelul 1: Răspunsul radiografic în săptămânile 24 și 52 în cadrul FINCH 1 și 3

Tratament	FINCH 1 MTX-RI				FINCH 3 Neexpuși anterior la MTX			
	FIL 200 mg	FIL 100 mg	ADA	PBO	FIL 200 mg + MTX	FIL 100 mg + MTX	FIL 200 mg mono	MTX
	+ MTX							
<b>N</b>	475	480	325	475	416	207	210	416
<b>Săptămâna</b>								
<b>Scorul Sharp total modificat (mTSS), modificarea medie (DS) față de momentul inițial</b>								
<b>24</b>	0,13 (0,94) <sup>***</sup>	0,17 (0,91) <sup>***</sup>	0,16 (0,95)	0,37 (1,42)	0,21 (1,68)	0,22 (1,53)	-0,04 (1,71) <sup>††</sup>	0,51 (2,89)
<b>52</b>	0,21 (1,43)	0,50 (2,10)	0,58 (3,62)	-	0,31 (1,81) <sup>†††</sup>	0,23 (1,11) <sup>††</sup>	0,33 (1,90) <sup>††</sup>	0,81 (3,09)
<b>Proporția de pacienți fără progresie radiografică*</b>								
<b>24</b>	88% <sup>**</sup>	86%	86%	81%	81% <sup>†</sup>	77%	83% <sup>†</sup>	72%
<b>52</b>	88%	81%	82%	-	81% <sup>††</sup>	76%	77%	71%

ADA: adalimumab; FIL: filgotinib; RI: cu răspuns inadecvat; mono: monoterapie; MTX: metotrexat; PBO: placebo.

a Absența progresiei definite drept modificare mTSS ≤ 0.

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 față de placebo (diferență semnificativă din punct de vedere statistic cu ajustarea multiplicității).

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 față de placebo (față de MTX în cazul FINCH 3) (valoarea p nominală).

## Răspunsul la nivelul funcționării fizice și rezultatele legate de sănătate

Tratamentul cu filgotinib 200 mg a determinat o îmbunătățire semnificativă a funcționării fizice, așa cum a fost măsurată față de momentul inițial în ceea ce privește HAQ-DI ( Indexul de dizabilitate al chestionarului pentru evaluarea sănătății).

Rezultatele legate de sănătate au fost evaluate folosind Sondajul privind sănătatea, în formă prescurtată (SF-36). Pacienții tratați cu filgotinib 200 mg plus MTX sau alte MARMB-CS au manifestat o îmbunătățire numerică mai mare față de momentul inițial în ceea ce privește scorul rezumativ al componentelor fizice ale scalei SF-36, precum și scorul Evaluării funcționale a bolilor cronice – Fatigabilitate (FACIT-F) în săptămânile 12 și 24, comparativ cu placebo plus MTX/MARMB-CS sau MTX.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Jyseleca pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul cuprinde avizul rambursării acordat la data de 10 martie 2021 pentru medicamentul evaluat, **beneficiul terapeutic estimat (SMR)**

prezentat de medicamentul Jyseleca a fost considerat **important** numai la femei cu poliartrită reumatoidă activă moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB) și insuficient pentru a justifica rambursarea la bărbați, în așteptarea rezultatelor studiilor clinice în curs de evaluarea a efectului filgotinibum asupra spermatogenezei.

În raportul comisiei se menționează că Filgotinibum nu aduce un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V).

## 2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul de evaluare a medicamentului filgotinibum cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE în data de 24.02.2021 raport de evaluare cu numărul TA676.

Evaluarea NICE a primit **avizul pozitiv cu restricții comparativ cu RCP:**

- Filgotinib, cu metotrexat, este recomandat ca opțiune pentru tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat după tratament intensiv cu două sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală convenționale
- Filgotinib, cu metotrexat, este recomandat ca opțiune pentru tratamentul poliartritei reumatoide active severe la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat după tratament intensiv cu cel puțin un medicament antireumatic modificador de boală biologic și dacă nu se poate administra tratament cu rituximab.

## 2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG/G-BA

Jyseleca 200mg (Filgotinibum) a fost evaluat de G-BA Gemeinsamen Bundesausschusses și IQWiG. Evaluarea beneficiilor a fost publicată pe site-ul web al G-BA (www.g-ba.de) la data de 15 aprilie 2021, fără beneficiu terapeutic adițional față de comparator (atât DMARDc, cât și DMARDb).

Raportul IQWiG A20-90 din 13 ianuarie 2021 a demonstrat existența unui indiciu de beneficiu terapeutic scăzut, comparativ cu DMARDb.

## 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR ACTUALE

Tratamentul poliartritei reumatoide are drept scop îmbunătățirea calității vieții pe termen lung în funcție de starea de sănătate (HRQOL) prin controlul simptomelor, prevenirea leziunilor structurale, normalizarea funcției și participarea la activități sociale sau legate de muncă (Principiile Treat-to-Target).



Conform Recomandărilor Eular 2019, cât și Protocolului terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici și a remisivelor sintetice țintite, 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)
- sau o activitate scăzută a bolii (LDA -low disease activity), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea(cel mai frecvent în formele constituite de boală).

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 modifica schema de tratament, utilizând DAS 28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice. (Principiile Treat-to-Target).

➤ În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați 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 reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status functional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezenta manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculita sau altele).

Deciziile de tratament se bazează pe activitatea bolii și pe alți factori ce țin de pacient, cum ar fi progresia eroziunilor articulare, comorbidități și siguranță.

Opțiunile terapeutice în poliartrita reumatoidă includ glucocorticoizi (pe termen scurt în asociere cu csDMARD), csDMARD, bDMARD și tsDMARD (**Error! Reference source not found.**1). În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste terapii, care se pot utiliza în monoterapie sau în combinație, iar combinația trebuie de obicei să includă metotrexat.

**Opțiuni terapeutice în poliartrita reumatoidă - Tabel 2**

	<b>Terapii recomandate</b>
<b>Poliartrita reumatoidă- terapii de primă alegere- terapii remisive sintetice convenționale (csDMARD)</b>	Metotrexat Leflunomid Sulfasalazină Hidroxiclorochină Următoarele 2 preparate, indicație foarte limită în PR, doar în cazuri excepționale Ciclosporina A Azatioprina
<b>Poliartrita reumatoidă - terapie după eșec la csDMARD</b>	Terapiile biologice sau sintetică țintită (tsDMARD), oricare dintre următoarele opțiuni (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agenți anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab</li> <li>- Agenți anti- IL-6: tocilizumab</li> <li>- Blocant co-stimulare limfocit T: abatacept</li> <li>- tsDMARD -JAK: Tofacitinib, baricitinib, <b>upadacitinib</b></li> <li>- terapie cu anticorpi anti-CD20: rituximab</li> </ul>
<b>Poliartrita reumatoidă - terapie după eșec la bDMARD sau tsDMARD</b>	Terapiile biologice sau sintetică țintită (tsDMARD), oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și severitatea bolii): Agenți anti-TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab Agenți anti- IL-6: tocilizumab Blocant co-stimulare limfocit T: abatacept tsDMARD -JAK: Tofacitinib, baricitinib, <b>upadacitinib</b> terapie cu anticorpi anti-CD20: rituximab

TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necroză tumorală); IL: Interleukină; JAK-Janus Kinază.

**Recomandări EULAR 2019 privind managementul poliartritei reumatoide cu terapii remisive sintetice și biologice** Conțin 5 principii generale și 12 recomandări.

**Principiile generale:**

- A. Tratamentul pacienților cu PR ar trebui să aibă ca obiectiv cea mai bună îngrijire și trebuie să se bazeze pe decizia comună a pacientului și a medicului reumatolog.
- B. Deciziile privind tratamentul se bazează pe activitatea bolii, siguranță și pe alți factori ce țin de pacient, precum comorbidități și distrucția articulară.
- C. Medicii reumatologi sunt specialiștii care ar trebui să îngrijească în principal pacienții cu PR
- D. Pacienții necesită accesul la multe medicamente, cu moduri de acțiune diferite, pentru a aborda eterogenitatea PR; ei pot avea nevoie de multiple tratamente succesive pe perioada vieții (principiu nou introdus în Recomandări EULAR 2019)
- E. PR atrage costuri ridicate individuale, medicale și sociale, care ar trebui toate luate în considerare de către medicul reumatolog care gestionează boala.





#### **Recomandări individuale:**

1. Tratamentul cu DMARD ar trebui inițiat imediat ce este stabilit diagnosticul de PR.
2. Tratamentul ar trebui să aibă ca obiectiv obținerea remisiunii susținute sau activitatea scăzută a bolii, la fiecare pacient.
3. Monitorizarea ar trebui să fie frecventă în cazul bolii active (la fiecare 2-4 luni); dacă nu există ameliorare la cel mult 3 luni după începerea tratamentului sau dacă obiectivul nu a fost atins în 6 luni, tratamentul ar trebui ajustat.
4. MTX ar trebui să facă parte din strategia de primă intenție de tratament.
5. La pacienții care au o contraindicație pentru MTX (sau intoleranță), leflunomida sau sulfasalazine ar trebui luate în considerare ca parte a strategiei (de primă intenție) de tratament.
6. Ar trebui avuți în vedere GC pe termen scurt atunci când se începe sau se schimbă csDMARD, în diferite regimuri de dozare și căi de administrare, dar ar trebui eliminați treptat, cât de repede este posibil din punct de vedere clinic.
7. Dacă obiectivul tratamentului nu este obținut cu prima strategie cu csDMARD, în absența factorilor de prognostic nefavorabil, ar trebui avute în vedere alte csDMARD.
8. Dacă obiectivul tratamentului nu este obținut cu prima strategie cu csDMARD și există factori pentru un prognostic nefavorabil, ar trebui adăugat un bDMARD sau un tsDMARD. (recomandare modificată față de versiunea precedentă din 2016, biologicele (bDMARD) nu mai sunt considerate practica curentă).
9. bDMARD și tsDMARD ar trebui combinate cu un csDMARD; la pacienții care nu pot utiliza csDMARD în combinație, inhibitorii căii IL-6 și tsDMARD pot avea unele avantaje, în comparație cu alte bDMARD.
10. Dacă un bDMARD sau tsDMARD a eșuat, tratamentul cu un alt bDMARD sau tsDMARD ar trebui luat în considerare; dacă a eșuat un tratament cu TNF, pacienții pot primi o terapie cu un alt mod de acțiune (MoA), sau un al doilea TNF. (modificare în partea a-2-a a recomandării prin schimbarea ordinii: grupul de lucru a plasat acum "un alt MoA" înaintea la "un al doilea TNF").
11. Dacă un pacient este în remisiune persistentă după reducerea GC, se poate lua în considerare reducerea bDMARD sau a tsDMARD, mai ales dacă acest tratament este combinat cu un csDMARD (în această actualizare, a fost inclus termenul "tsDMARD", pe baza datelor din studiile clinice).
12. Dacă un pacient este în remisiune persistentă, ar putea fi luată în considerare reducerea csDMARD.

Principalele ghiduri de tratament a poliartritei reumatoide: Recomandările **ACR** (American College of Rheumatology) și **EULAR**

Tară/țări	Descriere
<b>SUA, ACR,</b>	Recomandări privind introducerea terapiei biologice, în poliartrita reumatoidă precoce și poliartrita constituită: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Terapiile biologice (Anti-TNF sau Non-TNF) sau tofacitinib trebuie utilizate (în monoterapie sau în combinație cu alte terapii sintetice conventionale) care nu au răspuns la terapia sintetică conventională în monoterapie (csDMARD).</li> </ul>
<b>Europa, EULAR,</b>	Ghidul EULAR pentru tratamentul poliartitei reumatoide - Recomandări privind introducerea terapiei biologice (bDMARD) sau sintetice țintite (tsDMARD): <ul style="list-style-type: none"> <li>-Terapiile biologice sau sintetice țintite sunt recomandate ca tratament în poliartita reumatoidă după eșec, contraindicație sau intoleranță la terapia remisivă sintetică convențională (csDMARD).</li> <li>- Terapii biologice menționate: Agenți anti-TNF, Agenți anti- IL-6, Blocant co-stimulare limfocit T, terapie cu anticorpi anti-CD20</li> <li>- Terapii sintetice țintite (tsDMARD -JAK): tofacitinib, baricitinib, upadacitinib</li> <li>- Terapiile biologice sau sintetice țintite sunt recomandate ca tratament în poliartita reumatoidă după eșec la terapiile bDMARD sau tsDMARD</li> </ul>

#### Protocolul terapeutic în poliartrita reumatoidă privind utilizarea agenților biologici în România

Conform protocolului, terapiile biologice (bDMARD) sau sintetice țintite (tsDMARD) pot fi recomandate pacienților cu diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR:

- pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS 28 >5,1), în pofida tratmentului administrat sau
  - pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS 28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (enumerați mai jos), care au prezentat eșec la terapia sintetică convențională (csDMARD).
- În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați 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 reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1h;
  - numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
  - eroziuni evidențiate imagistic;
  - status functional alterat (HAQ peste 1,5);
  - prezenta manifestarilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).



- O proteină C reactivă în titru mare la debutul bolii este adesea un factor predictiv pentru prognosticul nefavorabil al PR, precum și prezența anticorpilor anti-CCP este un factor de risc pentru o boală mai agresivă.
  
- Pentru oricare categorie a) și b) , pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
  - 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate)
  - și 2 din următoarele 3 criterii:
    - redoare matinală peste 60 minute;
    - VSH > 28 mm la oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. b);
    - proteina C-reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. b) limita superioară a valorilor normale.
  
- În cazul poliartritei reumatoide precoce (< 2 ani de la debut), cu factori de prognostic nefavorabil, trebuie luat în considerare un tratament prompt pentru a limita apariția eroziunilor articulare, care pot fi ireversibile și pentru a diminua dizabilitatea funcțională.

## 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Filgotinibum este compensat în **14** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Cehia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Irlanda, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia și Marea Britanie.

## 6. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform OMS 1353/2020, ce modifică și completează OMS 861/2014, 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;***



Conform Metodologiei la ordin, Etapa A, punctul 23:

*“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiși 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.”*

Dintre medicamentele compensate, solicitantul a propus drept **comparator pentru Filgotinibum medicamentul cu DCI: Tofacitinibum (DC Xeljanz).**

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu modificări și completări ulterioare, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 10 în programul G31b: Poliartrita reumatoidă, care aparține Secțiunii 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,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este adnotat cu „\*\*1,, aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

În conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, Anexa 2, Tabel 1- Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei, NOTĂ: „1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se



*adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat. 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”.*

**Calculul costului terapiei cu DCI Filgotinibum (DC Jyseleca)**

Jyseleca 200 mg este condiționat sub forma de cutie cu 1 flacon din PEID x 30 comprimate filmate având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.500,15 lei, cu un cost de 116,67 lei/UT.

Conform RCP, doza recomandată de filgotinib la pacienții adulți este de 200 mg o dată pe zi.

**Costul pe an al terapiei cu medicamentul Jyseleca 200 mg (DCI Filgotinibum)** este de **42.584,55 RON**, calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus (365 zile x 116,67).

**Calculul costului terapiei cu DCI Tofacitinibum (Xeljanz)**

Xeljanz 11 mg este condiționat sub forma cutie cu 13 blist. din alu/PVC/alu x 7 comprimate cu eliberare prelungită (3 ani) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10.879,69 lei, cu un cost de 119,55 lei/UT și cutie cu 4 blist. din alu/PVC/alu x 7 compr. elib. prel. (3 ani) având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3.396,65 lei, cu un cost de 121,30 lei/UT.

Conform RCP Xeljanz, doza recomandată este de un comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi, doză care nu trebuie depășită.

**Costul pe an al terapiei cu medicamentul Xeljanz 11 mg (DCI Tofacitinibum)** X 91 comprimate este de **43.635,75 RON**, calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus (365 zile x 119,55).

**Costul pe an al terapiei cu medicamentul Xeljanz 11 mg (DCI Tofacitinibum)** X 28 comprimate este de **44.274,5 RON**, calculat la prețul cu amănuntul cu TVA inclus (365 zile x 121,30).

Comparând costul terapiei cu Jyseleca versus costul terapiei cu Xeljanz pe o perioada de un an , reiese că generează economii între de 5% economii și până la 3% costuri (respectiv – 2,40 % și -3,81% pentru Jyseleca 200 mg), deci un **impact bugetar neutru**.



## 7. PUNCTAJ

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, compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45*
4. Costurile terapiei	
4.1. 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
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>

\*) Cele 45 de puncte 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 pct. 1 și 2 ale tabelului.

## 8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Filgotinibum** întrunește punctajul de **admitere 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.*

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **Filgotinibum** indicat în „tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care au obținut un răspuns inadecvat sau care prezintă intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (MARMB). Jyseleca poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu metotrexat (MTX) ”.

Raport finalizat in data de: 28.02.2023

Coordonator DETM  
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu