



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOFACITINIB

INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional

Data depunerii dosarului

18.01.2024

Numărul dosarului

1607

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOFACITINIB

1.2.1. DC: XELJANZ 5 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: XELJANZ 11 mg comprimate cu elib. prel.

1.3 Cod ATC: L04AA29

1.4 Data eliberării APP: 22 martie 2017

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER EUROPE MA EEIG - BELGIA

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	comprimat filmat	comprimate cu elib. prel.
Concentrație	5 mg	11mg
Calea de administrare	Orală	
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu 4 blist. din alu/PVC/alu x 7 compr. elib. prel.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2 408 din 19 iulie 2023, pentru Xeljanz:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film.	Cutie cu 4 blist. din alu/PVC/alu x 7 compr. elib. prel.
Concentrație	5 mg	11 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3143,64 lei	3361,19 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	56,13 lei	120,04 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP – lui Xeljanz

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<i>Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional.</i>	<i>Doza recomandată de tofacitinib este de 5 mg administrată de două ori pe zi sau de un comprimat cu eliberare prelungită de 11 mg administrat o dată pe zi.</i>	<i>Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică în SA este observată în decurs de 16 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp. Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.</i>

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. Vezi pct. 4.4 pentru Utilizarea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Utilizarea la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste

Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic, neoplazii și mortalitate de orice cauză, asociate cu tofacitinib la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, tofacitinib trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate

Insuficiență hepatică

Este necesară ajustarea dozei conform recomandărilor din RCP.

Tabelul 1: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică

Categorie de insuficiență hepatică	Clasificare	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	Child Pugh A	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	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.
Severă	Child Pugh C	Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Tabelul 1: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală

Categorie de insuficiență hepatică	Clearance-ul creatininei	Ajustarea dozei în insuficiența hepatică pentru comprimate de diferite concentrații
Ușoară	0-80 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Moderată	30-49 ml/min	Nu este necesară ajustarea dozei.
Severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă)	< 30 ml/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. Doza trebuie redusă la 5 mg comprimat filmat o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 11 mg comprimat cu eliberare prelungită o dată pe zi Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta mai mică de 2 ani, cu AIJ poliarticulară și APs juvenilă nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta sub 18 ani, în alte indicații (de exemplu, colită ulcerativă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizări DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TOFACITINIB și DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate și respectiv

XELJANZ 11 mg comprimate cu elib. prel., pentru indicația terapeutică „*tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, ale OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

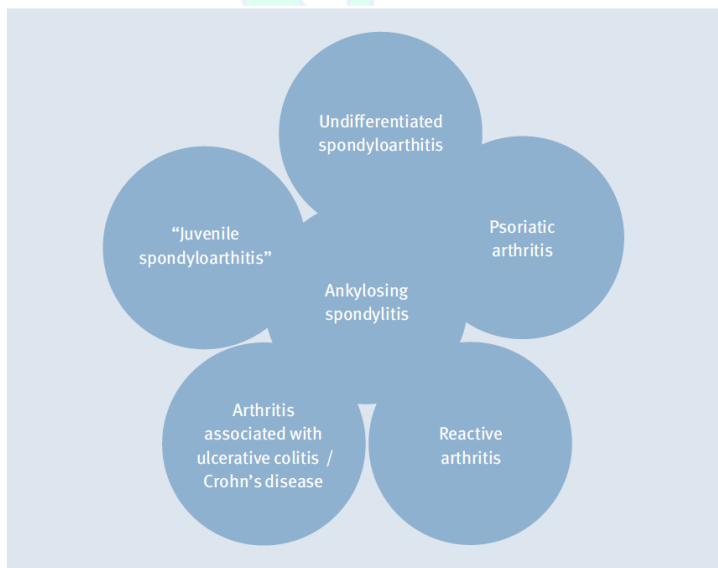
Este de menționat faptul că la dosarul de evaluare, PFIZER România SRL, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul DCI TOFACITINIB și DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate și respectiv XELJANZ 11 mg comprimate cu elib. prel. a atașat un document prin care și-a exprimat intenția de a se angaja într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, pentru indicația propusă pentru evaluare.

Informații generale despre spondilita anchilozantă

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie de cauză necunoscută, care afectează în primul rând scheletul axial; articulațiile periferice și structurile extraarticulare pot fi de asemenea afectate. Boala debutează frecvent în a doua sau a treia decada de viață; prevalența este de aproximativ trei ori mai mare la bărbați decât la femei. Este considerată prototipul spondilartropatiilor. Denumirile mai vechi ale spondilitei anchilozante sunt boala Marie – Strümpell sau boala Bechterew.

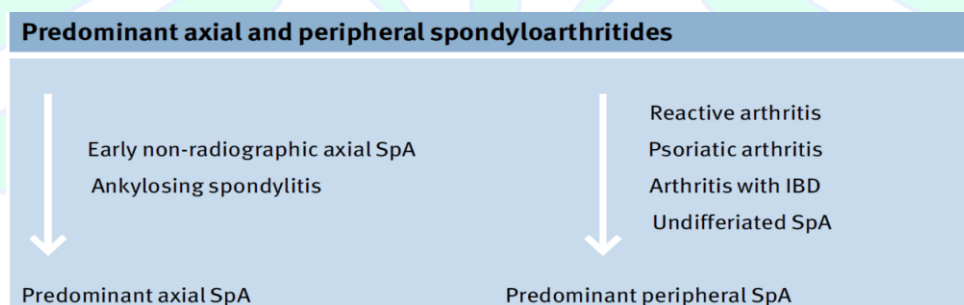
Termenul „*spondiloartrită*” (SpA) cuprinde SA, artrita reactivă, artrita/spondilita asociată cu psoriazis și artrita/spondilita asociată cu boală inflamatorie intestinală (IBD). Există o suprapunere considerabilă între subseturile individuale.

Figura nr. 1; Conceptul de spondilartrita



Legătura principală dintre fiecare este asocierea cu antigenul leucocitar uman (HLA)–B27, același model de afectare a articulației periferice cu o artrită asimetrică, adesea pauciarticulară, predominant a membrilor inferioare, și posibila apariție a sacroiliitei, spondilitei, entezită, dactilită și uveită. Toate subseturile de SpA pot evolua în SA, în special la acei pacienți care sunt pozitivi pentru HLA-B27. Subseturile de SpA pot fi, de asemenea, împărțite în pacienți cu SpA predominant axial și predominant periferic, cu o suprapunere între cele două părți în aproximativ 20-40% din cazuri. Prin utilizarea unei astfel de clasificări, prezența sau absența dovezilor pentru o infecție gastrointestinală sau urogenitală anterioară, psoriazis sau IBD este înregistrată, dar nu are ca rezultat o clasificare diferită.

Figura 2: Spondiloartrite axiale și periferice. IBD, boală inflamatorie intestinală; SpA, spondiloartrita.



Termenul „SpA axială predominantă” acoperă pacienții cu SA clasică și cei cu SpA axială non-radiografică. Ultimul grup de pacienți nu ar avea sacroiliită radiografică conform criteriilor New York modificate, dar ar avea în mod normal dovezi de inflamație activă, așa cum se arată prin imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) sau alte mijloace.

Conceptul de „spondiloartrite seronegative”, cunoscut în prezent sub denumirea de „spondiloartrite”, a fost introdus pentru prima dată în 1974 de Moll și Wright din Leeds. „Seronegativ” este aici pentru factor reumatoid negativ. Ulterior, atât Spondiloartropatia europeană Criteriile de clasificare ale Grupului de Studiu (ESSG) și criteriile Amor (din limba franceză reumatologul Bernard Amor) a încercat să definească întregul spectru al SpA. Datorită criteriilor ESSG, în 1991, grupul SpA a fost divizat pentru prima dată în subseturi predominant axiale și periferice. Cel mai recent, evaluarea în Societatea internațională de spondiloartrita (ASAS) a propus noi criterii de clasificare despre spondiloartrita axială.

SA este o boala care debuteaza normal in decada a treia de viata, cu aproximativ 80% dintre pacienti dezvoltă primele simptome înainte de vârsta de 30 și mai puțin de 5% dintre pacienți fiind mai în vârstă de 45 de ani la debutul bolii. Sus până la 20% dintre pacienți sunt chiar mai tineri de 20 de ani când experimentează primele simptome. Pacienții care sunt pozitivi pentru HLA-B27 sunt aproximativ cu 10 ani mai tineri decât pacienții HLA-B27 negativ atunci când boala începe. Există o strânsă corelație între SA și antigenul de histocompatibilitate HLA B27, răspândirea bolii în lume urmând cu aproximație prevalența acestui antigen în populație



SpAx este o boală cronică potențial gravă și debilitantă, cu manifestări reumatologice și extra-reumatologice care au un impact asupra activităților fizice, sociale și profesionale ale pacienților.

Principalele simptome clinice în SA sunt durerea și rigiditatea spatelui, în principal a spatelui inferior și a pelvisului, dar poate fi implicată orice parte a coloanei vertebrale. Tipic pentru SA/spondiloartrita (SpA) este durerea de spate inflamatorie (IBP), care este definită clinic și nu prin teste de laborator, cum ar fi proteina C reactivă (CRP) sau viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Pacienții se plâng de rigiditatea matinală a spatelui, cu îmbunătățirea exercițiului, dar nu prin odihnă. În plus, sau alternativ, ei raportează trezirea noaptea, mai ales în a doua jumătate a nopții, din cauza durerilor de spate care se ameliorează la ridicare și la mișcare. În plus, durerile de spate trebuie să fie cronice (>3 luni de durată) nu acute și să apară pentru prima dată înainte de vârsta de 45 de ani, deoarece boala debutează de la o vârstă fragedă; acest lucru ajută și la diferențierea acesteia de boala degenerativă a coloanei vertebrale, a cărei prevalență crește odată cu vârsta. Majoritatea pacienților raportează un amestec de durere și rigiditate la nivelul coloanei vertebrale, deși fie poate fi principalul sau singurul simptom.

Evaluarea Societății Internaționale de SpondyloArthritis (ASAS)/Liga Europeană Împotriva Reumatismului și Colegiul American de Reumatologie/Asociația Americii pentru Spondilita/Rețeaua de Cercetare și Tratare a Spondiloartritei recomandă mai multe tratamente farmacologice pentru gestionarea SA, precum și terapia fizică. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt recomandate ca tratament de primă linie, urmate de medicamentele antireumatice biologice modificatoare ale bolii (bDMARD), cum ar fi inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNFi). Nu există dovezi care să susțină eficacitatea medicamentelor antireumatice sintetice convenționale care modifică boala (csDMARD) pentru tratarea bolii pur axiale. Prin urmare, opțiunile de tratament sunt limitate pentru pacienții cu un răspuns inadecvat sau cu intoleranță (IR) la AINS. În plus, având în vedere că bDMARD-urile sunt administrate parenteral, există o nevoie nesatisfăcută de terapii orale cu mecanisme alternative de acțiune pentru tratarea SA.

Eficacitate și siguranță clinică TOFACITINIB (XELJANZ)

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al Janus kinazei (JAK). În teste enzimatiche, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuază semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Un raport beneficiu-risc favorabil al tratamentului cu tofacitinib a fost stabilit la adulții cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și colită ulceroasă, și la copiii cu evoluție poliarticulară de artrită idiopatică juvenilă.



Într-un studiu de fază II, de 16 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo, cu variații de doză, la pacienții cu SA (NCT01786668), tofacitinib 5 mg și 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o eficacitate mai mare comparativ cu placebo în săptămâna 12, cu un profil de siguranță în concordanță cu cea stabilită în alte indicații. Aceste rezultate au sugerat că inhibarea JAK ar putea prezenta un nou mecanism de acțiune pentru tratarea SA.

Programul clinic de dezvoltare pentru evaluarea eficienței și a profilului de siguranță al tofacitinib, a inclus un studiu controlat cu placebo, de confirmare (Studiul AS-I). Studiul AS-I a fost un studiu clinic randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu o durată a tratamentului de 48 de săptămâni, ce a inclus 269 de pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat (răspuns clinic inadecvat sau intoleranță) la cel puțin 2 AINS. Pacienții au fost randomizați și tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau placebo timp de 16 săptămâni, tratamentul fiind administrat în regim orb, ulterior toți pacienții au fost trecuți pe tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi pentru încă 32 de săptămâni. Pacienții au avut boală activă, așa cum este definită atât de Scorul total al Indicelui Bath de activitate a bolii în spondilita anchilozantă (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI), cât și de scorul durerii lombare (BASDAI întrebarea 2), mai mare sau egal cu 4, în pofida tratamentului cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi sau DMARD.

Aproximativ 7% și respectiv 21% dintre pacienți au primit tratament concomitent cu metotrexat sau sulfasalazină, din momentul inițial până în săptămâna 16. Pacienților le-a fost permis să primească o doză redusă, stabilă de corticosteroizi cu administrare orală (8,6% au primit) și/sau AINS (81,8% au primit) din momentul inițial până în săptămâna 48. Douăzeci și doi la sută dintre pacienți au avut un răspuns inadecvat la 1 sau 2 blocante de TNF. Criteriul final principal a fost evaluarea proporției de pacienți, care au obținut un răspuns ASAS20 în săptămâna 16.

Răspunsul clinic

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari în răspunsurile (Assessment of SpondyloArthritis International Society) ASAS20 și ASAS40, comparativ cu placebo în săptămâna 16. Răspunsurile au fost menținute din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Eficiența tratamentului cu tofacitinib a fost demonstrată la pacienții care nu au avut tratament anterior cu bDMARD și la pacienții cu răspuns inadecvat (RI) la tratamentul cu inhibitori de TNF/ pacienții care au avut tratament anterior cu bDMARD (non-RI).

Îmbunătățirile observate pentru componentele răspunsului ASAS și pentru alte criterii de măsurare a activității bolii, au fost mai mari pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 16. Îmbunătățirile s-au menținut din săptămâna 16 până în săptămâna 48, la pacienții care au primit tratament cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Alte rezultate privind starea de sănătate

Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut îmbunătățiri mai mari, față de momentul inițial, în scorul de Calitate a vieții în spondilita anchilozantă (Ankylosing Spondylitis Quality of Life - ASQoL) (-4,0 față de -2,0) și scorul total al evaluării funcționale a terapiei pentru o boală cronică-oboasă (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue -FACIT-F) (6,5 față de 3,1) comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16 ($p < 0,001$). Pacienții tratați cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi au obținut în mod constant îmbunătățiri mai mari, față de momentul inițial conform Formularului scurt al chestionarului de sănătate, versiunea 2 (SF-36v2), și a Domeniului de sinteză al componente fizice (PCS), comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 16.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 14 decembrie 2022, consideră că **beneficiul real** al XELJANZ (tofacitinib) **este scăzut** pentru indicația din RCP.

Prin reevaluarea din 29 noiembrie 2023, comisia a stabilit că beneficiul real este scăzut la pacienții cu intoleranță sau răspuns inadecvat la cel puțin un inhibitor de TNF și **insuficient** pentru indicația din RCP.

Prestația medicală oferită de XELJANZ (tofacitinib) este insuficientă pentru a justifica acoperirea prin solidaritate națională în alte situații de AM.

Locul în strategia terapeutică:

Luand în considerare:

- lipsa superiorității demonstrate în ceea ce privește eficacitatea acestei clase de medicamente în comparație cu agenții anti-TNF;
- și excesul de risc în ceea ce privește toleranța (evenimente cardiovasculare majore, cancer, tromboembolism venos, infecții grave și deces) față de agenții anti-TNF, identificați în timpul reevaluării PRAC;

locul anti-JAK trebuie rezervat numai pentru tratamentul spondilitei anchilozante active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional și la cel puțin un anti-TNF, adică în a 3-a linie și mai mult.

În absența unei comparații robuste între RINVOQ și XELJANZ și alte opțiuni terapeutice disponibile după eșecul cu cel puțin un anti-TNF, dar luând în considerare profilul de toleranță al inhibitorilor de JAK (janus kinaze): în tratamentul de linia a treia și ulterior, dacă se ia în considerare o schimbare a țintei terapeutice, inhibitorii de IL-17 pot fi preferați. Alegerea tratamentului trebuie să țină cont de profilul clinic (manifestări extraarticulare etc.) și de preferințele pacientului.

Comisia subliniază că RINVOQ (SMR moderat) are date în special la pacienții cu spondilită anchilozantă care au eșuat cel puțin un agent anti-TNF, spre deosebire de XELJANZ (SMR scăzut).

În conformitate cu concluziile PRAC, se reamintește că agenții anti-JAK trebuie utilizați numai în absența unei alternative terapeutice adecvate la pacienții identificați ca având un risc crescut de reacții adverse:

- pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste;
- pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum ar fi fumătorii activi sau foștii fumători de lungă durată);
- pacienți cu factori de risc pentru malignitate (de exemplu, malignitate actuală sau antecedente de malignitate).

Când se are în vedere prescrierea unui anti-JAK, este necesar să se țină cont de necesitatea monitorizării diferiților parametri biologici (hematologici și lipidici), precum și de incertitudinile care persistă în ceea ce privește toleranța, în special cele referitoare la riscurile de evenimente cardiovasculare și tromboembolice majore și risc carcinogen, menționate în RMP al acestor medicamente.

Prescrierea trebuie făcută cu respectarea strictă a recomandărilor din RCP.

Comisia de Transparență a subliniat faptul că medicamentele anti-JAK sunt contraindicate în caz de sarcină din cauza efectelor teratogene demonstrate la animale și că pentru femeile aflate la vârsta fertilă trebuie implementată o contracepție eficientă în timpul sarcinii, tratamentului și după întreruperea tratamentului.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 20 octombrie 2021 Tofacitinibul este recomandat ca opțiune de tratament în spondilita anchilozantă activă care nu este controlată suficient de bine cu tratament convențional la adulți, **doar dacă**:

- inhibitorii factorului de necroză tumorală (TNF)-alfa nu sunt adecvați sau nu controlează suficient de bine afecțiunea și
- compania furnizează tofacitinib conform acordului comercial.

De asemenea, ghidul precizează faptul că, dacă persoanele care prezintă afecțiunea și medicii acestora consideră că tofacitinibul este unul dintr-o serie de tratamente adecvate (inclusiv secukinumab și ixekizumab), după discutarea avantajelor și a dezavantajelor tuturor opțiunilor, se utilizează tratamentul cel mai puțin costisitor. Trebuie ținut cont de costurile de administrare, de modul de administrare a dozelor, de prețul per doză și de acordurile comerciale. Trebuie efectuată evaluarea răspunsului la tofacitinib după 16 săptămâni de tratament și continuat tratamentul doar dacă există dovezi clare ale unui răspuns.



2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Consortiul Scoțian al Medicamentului (Scottish Medicines Consortium - SMC) la data de 5 august 2022 a încheiat evaluarea privind produsul tofacitinib (Xeljanz) ca tratament al pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional, fiind este **acceptat pentru utilizare** în cadrul NHS din Scoția.

2.2.3. IQWIG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWIG: Conform raportului A21-165 din 8 martie 2022, rezultatele evaluării beneficiului suplimentar al tofacitinib în comparație cu tratamentul comparator adecvat (TCA) la pacienții adulți cu spondilită anchilozantă activă care au prezentat un răspuns inadecvat la tratamentul convențional, în ansamblu, arată faptul că nu există date disponibile care să evalueze beneficiul suplimentar al tofacitinib în comparație cu TCA la pacienții adulți cu spondilită anchilozantă care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional. În consecință, **nu există niciun indiciu al unui beneficiu suplimentar** al tofacitinib în comparație cu TCA pentru niciunul din subiectele de cercetare;

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 16 iunie 2022 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al DCI Tofacitinib pentru indicația: *"tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional"*, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată.

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

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI tofacitinib (XELJANZ 5 mg și 11 mg) este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **16** state, 15 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Finlanda, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Slovenia, Spania, Suedia, și în Regatul Unit.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași**



segment populațional sau același 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, Alin. 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 aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI Ixekizumab Dc Taltz, 80mg sol. inj. în stilou preumplut.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI IXEKIZUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință” G31d: Spondiloartrita axială” la poziția 4 și este adnotat cu „*¹⁰” 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 baza contractelor cost-volum încheiate.

Conform RCP Taltz, 80mg sol. inj. în stilou preumplut este indicat pentru tratamentul pacienților cu
"Spondiloartrită axială:

Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă activă care au răspuns inadecvat la terapia convențională.

Spondiloartrită axială non-radiografică

Taltz este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu spondiloartrită axială non-radiografică, cu semne obiective de inflamație indicate de concentrațiile crescute de proteină C reactivă (PCR) și/sau de examenul imagistic prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), al căror răspuns la tratamentul cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) a fost inadecvat".

Protocolul terapeutic prevăzut în ordinul comun MS/CNAS 564/499/2021 este:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFILIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1**

I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestări extraarticulare (uveita acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boală inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA și SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

- activitatea bolii/inflamație;
- durere;
- nivel de funcționalitate/dizabilitate;
- afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.

c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfăcătoare.

- Sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.

- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumab, ixekizumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistică (IRM: cu semne de inflamație activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (călcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriasis
- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactivă (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durata de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;

- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3 - 4 sau sacroiliita bilaterală grad 2 - 4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)

- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0- 10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1 - 4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS $\geq 3,5$ (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS $\geq 2,1$ și $< 3,5$ (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS $> 1,3$ și $< 2,1$ (boală cu activitate medie);
- ASDAS $\leq 1,3$ (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax și SA numai cu afectare axială, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;

b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);

c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artrite periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale 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 același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

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

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SpAax:

1. *adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).*

2. *certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).*

3. *etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)*

4. *golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).*

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

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

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

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

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

Blocanți de IL17 utilizați în SA:

1. *secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).*

2. ***ixekizumab:** doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).*

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Ixekizumab nu trebuie să fie utilizat cu vaccinuri vii.

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. *Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):*

- delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă,
- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS $< 1,1$ - ameliorare clinică absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind $\text{ASDAS} \leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

a) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

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

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS $\geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS $< 1,1$; BASDAI $< 50\%$ ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP $> 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

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 ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS $\leq 1,3$ și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

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

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;

- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

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

2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

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

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

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

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

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

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune 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, cu modificările și completările

ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
 - rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
 - rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat".

Ținând cont de prevederile RCP și ale protocolului terapeutic solicitat, DETM consideră că medicamentul cu DCI Ixekizumab Dc Taltz, 80mg sol. inj. în stilou preumplut respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului **parțial, pentru Spondilită anchilozantă (spondiloartrită axială radiografică)**. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator pentru pacienții adulți cu spondilită/spondiloartrită **axială**. Pentru pacienții cu spondilită anchilozantă/spondiloartrită periferică DCI Ixekizumab nu este comparator.

Tabelul nr. 1 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
TOFACITINIB	<i>XELJANZ 5 mg comprimat filmat</i>	<i>Cutie cu blistere din Al/PVC/Al x 14 comprimate filmate</i>	3143,64	56,13
	<i>XELJANZ 11 mg comprimate cu eliberare prelungită</i>	<i>Cutie cu blistere din Al/PVC/Al x 7 comprimate cu eliberare prelungită</i>	3361,19	120,04
IXEKIZUMAB	<i>Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut</i>	<i>Cutie cu 1 stilou injector preumplut</i>	4120,56	4120,56

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

*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 04.03.2024

Calculul costului terapiei cu DCI TOFACITINIB (DC XELJANZ 5 mg comprimat filmat)

Conform RCP: Doza recomandată de tofacitinib este de 5 mg administrată de două ori pe zi.

Cost tratament 1 an: 365 zile x 56,13 x 2 = **40974,9 lei**

Cost tratament 3 ani: 3 x 365 zile x 56,13 x 2 = **122.924,7 lei**

Calculul costului terapiei cu DCI TOFACITINIB (DC XELJANZ 11 mg comprimat cu eliberare prelungită)

Conform RCP: Doza recomandată este de un compr. cu elib. prel. de 11 mg administrat o dată pe zi.

Cost tratament 1 an: 365 zile x 120,04 = **43814,6 lei**

Cost tratament 3 ani: 3 x 365 zile x 120,04 = **131.443,80 lei**

Calculul costului terapiei cu DCI IXEKIZUMAB (DC TALTZ 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută)

Conform RCP: Doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Cost tratament primul an: 15 doze

Cost tratament anii 2 și 3: 13 doze/an

Cost tratament 3 ani: 41 de doze x 4120,56 = **168942,96 lei**

	Tofacitinib 5 mg	Tofacitinib 11mg	Ixekizumab 80mg
Costul pe 3 ani al terapiei cu doza zilnică recomandată	122.924,7	131.443,80	168942,96
% diferență Tofacitinib/Ixekizumab	- 27,23	- 22,19	

Din calculul costului terapiei se observă că tratamentul cu DCI TOFACITINIB generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	70

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TOFACITINIB și DC XELJANZ 5 și 11 mg, comprimate filmate și comprimate cu eliberare prelungită, **întrunește punctajul de includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate pentru indicația "Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă – axială, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional",

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI TOFACITINIB și DC XELJANZ 5 și 11 mg, comprimate filmate și comprimate cu eliberare prelungită pentru indicația terapeutică "Tofacitinib este

indicat în tratamentul pacienților adulți cu spondilită anchilozantă (SA) activă, care au răspuns inadecvat la tratamentul convențional – cu aplicabilitate pentru pacienții cu forme axiale”.

Referințe bibliografice:

1. RCP XELJANZ 5 și 11 mg, comprimate filmate și comprimate cu eliberare prelungită (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157940/anx_157940_ro.pdf);
2. Sieper J& Braun J "Management of ankylosing spondylitis" Ankylosing Spondylitis In Clinical Practice 01 January 2010, https://link.springer.com.ezproxy.medgrid.eu/chapter/10.1007/978-0-85729-180-6_6;
3. Deodhar A, Sliwinka-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, Wang L, Wu J, Menon S, Wang C, Dina O, Fallon L, Kanik KS, van der Heijde D . "Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study" *Ann Rheum Dis.* 2021 Aug;80(8):1004-1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219601. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33906853;
4. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, și colab . "Tofacitinib (CP-690,550) în combinație cu metotrexat la pacienții cu poliartrită reumatoidă activă cu un răspuns inadecvat la inhibitorii factorului de necroză tumorală: un studiu randomizat de fază 3", *Lancet* 2013; 381:451 – 60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294500>;
5. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, și colab . "Studiu controlat cu placebo privind monoterapia cu tofacitinib în artrita reumatoidă", *N Engl J Med* 2012; 367:495 – 507. doi:10.1056/NEJMoa1109071 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22873530>;
6. Mășura P, Sala S, FitzGerald O, și colab . "Tofacitinib sau adalimumab versus placebo pentru artrita psoriazică", *N Engl J Med* 2017; 377:1537 – 50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045212>;
7. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, și colab . Tofacitinib pentru artrita psoriazică la pacienții cu un răspuns inadecvat la inhibitorii TNF. *N Engl J Med* 2017; 377:1525 – 36. doi:10.1056/NEJMoa1615977 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29045207>;
8. Sandborn WJ, Ghosh S, Panés J, și colab . Tofacitinib, un inhibitor oral al Janus kinazei, în colita ulceroasă activă . *N Engl J Med* 2012; 367:616 – 24 . doi: 10.1056/NEJMoa1112168 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22894574>;
9. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, și colab . Tofacitinib ca terapie de inducție și de întreținere pentru colita ulceroasă . *N Engl J Med* 2017; 376:1723 – 36 . doi:10.1056/NEJMoa1606910 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467869>;
10. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, și colab . Tofacitinib la pacienții cu spondilită anchilozantă: un studiu de fază II, de 16 săptămâni, randomizat, controlat cu placebo, cu doze variate. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1340–7. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210322 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130206>;
11. Raport IQWIG https://www.iqwig.de/download/a21-165_tofacitinib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf;
12. Raport HAS https://www.has-sante.fr/jcms/p_3486201/en/xeljanz-tofacitinib-spondylarthritis-ankylosante-sa;
13. Decizia G-BA https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5464/2022-06-16_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-764_EN.pdf;
14. Raport NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>;
15. SMC - Scottish Medicines Consortium <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-as-full-smc2463/>;
16. RCP DC TALTZ 80 mg soluție injectabilă în seringă preumplută https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240105161469/anx_161469_ro.pdf;
17. HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei 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, Publicată în M.Of. 18.04.2023;
18. ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din 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, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023;
19. ORDIN Nr. 2408/2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angra și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative actualizat în 04.03.2024
20. ORDIN Nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoloalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în 15.03.2024

Raport finalizat la data de: 28.03.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu