



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: TOFACITINIB**

**INDICAȚIA: ARTRITA REUMATOIDA**

Data depunerii dosarului	02.11.2017
Numărul dosarului	32663

**PUNTAJ: 87**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOFACITINIB

1.2. DC XELJANZ ▼

1.3 Cod ATC: L04AA29

1.4. Data eliberării APP: 22/03/2017

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER LIMITED- MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrația	5 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film

1.8.1. Preț (RON)- listat în CANAMED 17 aprilie 2018

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	3417,52
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	61,02



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xeljanz (EMA 06.06.2017)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
<ul style="list-style-type: none"><li>• în <b>asociere</b> cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii;</li><li>• ca <b>monoterapie</b> în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.</li></ul>	Doza recomandată este de 5 mg, administrată de două ori pe zi. <u>Pacienții cu insuficiență renală severă</u> : Doza trebuie redusă la 5 mg/zi. <u>Insuficiență hepatică</u> Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) . Nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C)		10mg	Tratamentul pe termen lung.  Tratamentul trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată.  Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie (RCP Tabelele 1, 2 și 3)

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### 2.1. HAS

Autoritățile franceze au publicat raportul de evaluare tehnică de estimarea a **beneficiului terapeutic (SMR)** (CT 16198) la data de 27 septembrie 2017 a medicamentului Tofacitinib (Xeljanz) în indicația: « în **asociere** cu MTX este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide (PR) active, moderate până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii; • ca **monoterapie** în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat », administrat pe cale orală de două ori pe zi.

Este un tratament de linia a-2a după tratamentul de fond clasic precum MTX sau de linia a-3a în urma eșecului unui medicament biologic, sau mai mult, eșecul terapeutic al mai multor tratamente de fond sau biologice.

Non-inferioritatea sa a fost demonstrată în asociere cu MTX comparativ cu adalimumab în asociere cu MTX în a 2a linie de tratament (în urma eșecului la tratamentul cu MTX), superioritatea sa nefiind însă demonstrată. Nu a fost comparat cu alternativele disponibile în linia a-3a (mai ales tocilizumab, abatacept, rituximab).

Există semne de întrebare în ceea ce privește toleranța sa pe termen lung, cu predilecție pentru riscurile infecțioase, cardiovasculare și carcinogene.

În ceea ce privește **strategia terapeutică**, rambursarea tratamentului pentru PR se bazează pe recomandarea sa precoce, factor determinant pentru succesul terapeutic, pentru ca un tratament de



fond să inducă o remisie. Tratamentul de fond convențional de referință rămâne MTX. Este necesar ca mai multe tratamente de fond să fie accesibile, pentru a preîntâmpina fenomenele de rezistență, eșec terapeutic și intoleranță.

În privința rolului acestei noi terapii în strategia terapeutică și ținând cont pe de o parte de profilul de siguranță (mai ales pe termen lung) legat de mecanismul de acțiune și pe de cealaltă parte, de experiența vastă cu produse biologice medicinale în termeni de securitate și eficacitate, Comitetul recomandă ca Tofacitinib (Xeljanz) să fie utilizat de preferință în a-3a linie (deci după eșecul terapeutic cu o bioterapie) sau ulterior. O preferință trebuie acordată asocierii sale cu MTX comparativ cu monoterapia, aceasta fiind doar soluția la o intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.

Din comentariul privind **datele clinice** prezentate, eficacitatea tofacitinib în tratamentul PR a fost evaluat în șapte studii randomizate dublu-orb controlate. Au fost studiate mai multe grupuri populaționale: pacienți naivi la MTX, sau după eșecul terapeutic cu alte tratamente de fond tip DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) în și după linia a2a de tratament.

În combinație cu MTX sau alt tratament convențional DMARD, superioritatea tofacitinib a fost demonstrată în comparație cu placebo+ MTX sau alt tratament convențional DMARD, în 4 dintre studii.

În monoterapie, superioritatea tofacitinib a fost demonstrată în 2 studii, la pacienții naivi de MTX, și la pacienții aflați după eșecul terapeutic cu ultimul tratament DMARD.

Inhibarea progresiei radiografice a fost evaluată ca un co-criteriu principal de eficacitate în 2 studii. În studiul ce cuprindea pacienții naivi de MTX, superioritatea tofacitinib 5 mg/day în monoterapie versus MTX a fost demonstrată: diferența de 0,7 (-1.0;-0.3) la 6 luni pe scorul van der Heijde total Sharp Score modificat (mTSS). Totuși, în studiul despre eșecul MTX, nu a fost atinsă semnificația pentru tofacitinib + MTX comparativ cu placebo + MTX.

La pacienții care au prezentat eșec terapeutic cu MTX, doar non -inferioritatea Tofacitinib 5 mg administrat de 2 ori pe zi în asocierie cu MTX comparativ cu adalimumab 40 mg/zi în combinație cu MTX a fost demonstrată. Superioritatea nu a fost demonstrată.

Non inferioritatea Tofacitinib în monoterapie comparativ cu Tofacitinib în asocierie cu MTX nu a fost demonstrată.

Există semne de îngrijorare în ceea ce privește securitatea pe termen lung a Tofacitinib, mai ales în ceea ce privește riscul carcinogenic și cel cardiovascular.

**Beneficiul terapeutic clinic actual (SMR)** al medicamentului Tofacitinib (Xeljanz) este **important**, aceasta neaducând, însă, o ameliorare a serviciului medical (ASMR) în tratamentul PR active moderate până la severe la pacienții adulți care au un răspuns neadecvat, sau o intoleranță la unul sau mai multe tratamente de fond. A primit aviz favorabil pentru rambursarea în farmaciile de oraș și în spital. Comisia sugerează reevaluarea medicamentului după 3 ani de la data prezentului raport, când vor fi disponibile rezultatele:

- unui studiu de toleranță european (A3921133) comparativ cu anti-TNF și care urmărește evaluarea riscului carcinogenetic și cardiovascular.

- unei evaluări a riscului infecțiilor și a scăderii nivelului limfocitelor în faza de extensie deschisă a studiilor pivot (A3921024)

- din participarea la registrele europene și la registrul american (CORRONA) de supraveghere a riscurilor identificate.



Pentru linia a-2a de tratament, dintre medicamentele indicate în tratamentul PR la pacienții cu un răspuns neadecvat la tratamentele de fond clasice printre care și MTX, Comitetul francez recomandă tripla asociere de tratamente de fond: MTX, sulfasalazina și hidroxiclorochina ca și comparator clinic relevant în Franța.

Pentru linia a-3a de tratament, dintre medicamentele indicate în tratamentul PR la pacienții cu un răspuns neadecvat la cel puțin un anti-TNF există un ansamblu larg de medicamente (tabelul 1) din următoarele clase terapeutice: Anti-JAK, Anti-TNF, inhibitori de interleukine, modulatori ai co-stimulării limfocitelor T, anti- limfocite B.

În ceea ce privește comparatorii relevanți din punct de vedere clinic raportul descrie și discută pe larg. Grupul țintă de pacienți pentru acest tratament în Franța este estimat la maximum 30 700.

## 2.2. NICE

NICE a publicat raportul de evaluare tehnică (TA480) bazată pe **cost-eficacitate** a Tofacitinib pentru artrita reumatoidă moderată până la severă, la data de 11 octombrie 2017.

Comitetului NICE evaluează Tofacitinib (Xeljanz) în următoarele condiții, iar recomandările emise au restricții față de indicația din RCP, după cum urmează:

- 1) în **asociere cu MTX** ca și opțiune terapeutică în tratamentul artritei reumatoide active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, **terapie intensivă** cu o asociere de tratamente convenționale de tip DMARD, Tofacitinib (Xeljanz) **este recomandat numai în** • forma **severă** a bolii (un scor al activității bolii -DAS28 > 5,1), • în cadrul unui aranjament comercial ce include o reducere de preț.
- 2) în **asociere cu MTX** ca și opțiune terapeutică în tratamentul artritei reumatoide active la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care **nu tolerează** unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii, ceea ce include cel puțin un tratament biologic DMARD), Tofacitinib (Xeljanz) **este recomandat numai în:** • forma **severă** a bolii (un scor al activității bolii -DAS28 > 5,1), • în absența disponibilității Rituximab, • în cadrul unui aranjament comercial ce include o reducere de preț.
- 3) ca **monoterapie** în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat, Tofacitinib (Xeljanz) **este recomandat numai** atunci când criteriile mai sus amintite sunt îndeplinite.
- 4) Se continuă tratamentul dacă există un răspuns moderat măsurat după criteriile Ligii Europene Împotriva Reumatismului (EULAR) la 6 luni după începerea terapiei. După un răspuns inițial la 6 luni, se oprește tratamentul dacă, cel puțin un răspuns EULAR moderat nu este menținut.
- 5) Aceste recomandări nu afectează tratamentul început în sistemul public din Anglia înainte de publicarea lor.

**Studiile clinice** arată că Tofacitinib în asociere cu tratamente convenționale de tip DMARD este mai eficient decât asocierile de tratamentele convenționale de tip DMARD singure în tratamentul artritei reumatoide active și care nu a răspuns adecvat la terapii DMARD convenționale sau biologice.

În paralel, asocierea Tofacitinib cu MTX nu este inferioară comparativ terapiei DMARD biologice adalimumab în asociere cu tratamentele convenționale la pacienții a căror boală nu a răspuns inadecvat la tratamentul DMARD convențional. Deoarece nu există studii care să compare Tofacitinib cu alte



tratamente DMARD, compania a prezentat un studiu comparativ indirect care arată că Tofacitinib funcționează la fel de bine ca majoritatea tratamentelor biologice pe care NICE le-a recomandat deja în această indicație.

Ținând cont de beneficiile asupra sănătății raportate la costuri comparate cu tratamentele convenționale și biologice DMARD, Tofacitinib asociat terapiilor DMARD convenționale este recomandat de către NICE ca și tratament cost-eficient în tratamentul artritei reumatoide active, în condițiile enumerate anterior.

Tofacitinib (Xeljanz) este pe lista NICE a produselor comerciale care includ un aranjament comercial în urma căruia s-a obținut o reducere de preț. Următoarea evaluare este programată pentru octombrie 2020.

### 2.3 SMC

Autoritățile scoțiene au publicat la data de 12 februarie 2018 raportul de evaluare a Tofacitinib (Xeljanz) (SMC ID: 1298/18) în indicația: • în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii; • ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat.

Recomandările autorităților scoțiene merg în aceeași direcție cu recomandările NICE restricționând utilizarea Tofacitinib (Xeljanz) față de indicația RCP-ului.

În studiile de fază III/IV la pacienții cu artrita reumatoidă prezentând un răspuns neadecvat la terapia cu medicație convențională DMARD, Tofacitinib și-a demonstrat non-inferioritatea când a fost comparat cu un anti-TNF $\alpha$ , ambele terapii fiind asociate cu MTX corelat cu proporția de pacienți care a obținut cel puțin un răspuns de 50% după criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR50). Un studiu de fază III la pacienții cu artrita reumatoidă care nu au răspuns neadecvat la tratamentul cu anti-TNF $\alpha$  a demonstrat faptul că Tofacitinib în asociere cu MTX a ameliorat semnificativ semnele și simptomele artritei reumatoide la comparația cu grupul de studiu placebo asociat cu MTX.

Recomandările SMC țin cont de beneficiul obținut prin schema de acces pentru pacienți care ameliorează cost-eficacitatea Tofacitinib. Recomandările rămân valabile pe durata existenței schemei în Scoția sau a unui preț listat echivalent sau mai mic.

### 2.4 IQWiG/ GB-A

Comitetul Federal Comun (G-BA) i-a comandat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) evaluarea beneficiilor medicamentului Tofacitinib. Evaluarea a fost realizată în data de 27 Aprilie 2017 (A17-18).

Obiectivul acestui raport a fost evaluarea beneficiului adițional al tofacitinib în combinație cu metotrexat (MTX) în comparație cu un tratament comparator adecvat (TCA) la pacienții adulți cu artrită reumatoidă activă, moderată până la severă, cu răspuns inadecvat la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (DMARD) sau cu intoleranță la asemenea tratamente. Tofacitinib poate fi utilizat în monoterapie atunci când MTX nu este tolerat sau când tratamentul cu MTX nu este potrivit.



În specificarea TCA pentru indicații terapeutice aprobate, G-BA a luat în considerare 4 grupuri diferite de pacienți. În rezultat, pentru evaluare au fost formulate patru întrebări de cercetare; indicațiile lor terapeutice și TCA respective sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Întrebări de cercetare privind evaluarea beneficiilor tofacitinibului

Întrebarea de cercetarea	Subindicație	TCA <sup>b</sup>
1	Pacienții fără factori de prognostic rezervat care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu un DMARD convențional <sup>d</sup>	DMARD convenționale alternative (de exemplu, MTX, leflunomidă), dacă este potrivit, în monoterapie sau în terapie combinată
2	Pacienții cu factori de prognostic rezervat care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu un DMARD convențional <sup>d</sup>	Medicament antireumatic modificator al evoluției bolii biologic (DMARD b) în combinație cu MTX (adalimumab sau etanercept sau certolizumab pegol sau golimumab sau abatacept sau tocilizumab), dacă este cazul, în monoterapie, ținând cont de statutul respectiv de aprobare în caz de intoleranță la MTX
3	Pacienții care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu câteva medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (DMARD convenționale, inclusiv MTX)	
4	Pacienții care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu 1 sau mai multe DMARD <sup>b</sup>	Schimbarea terapiei cu DMARD b (adalimumab sau etanercept sau certolizumab pegol sau golimumab sau abatacept sau tocilizumab); în combinație cu MTX; dacă este cazul, în monoterapie, ținând cont de statutul respectiv de aprobare în caz de intoleranță la MTX; sau, la pacienți cu artrită reumatoidă severă, rituximab, ținând cont de aprobare în funcție de tratamentele anterioare

a: Întrebările de cercetare 1, 2, 3, și 4 corespund subpopulațiilor respective b, c, d și e ale companiei. b: Prezentarea TCA respective, specificate de G-BA. În cazul în care, luând în considerare  
TCA specificate de G-BA, compania putea să aleagă un tratament comparator dintre mai multe opțiuni, alegerea făcută de companie este marcată cu caractere albine.  
c: Factori de prognostic rezervat, cum este detectarea anticorpilor (de exemplu, factori reumatoizi, nivel înalt de anticorpi anti-peptide citrullinate ciclic), activitatea înaltă a bolii (determinată cu ajutorul sistemului de evaluare DAS sau DAS28, articulații tumefiate, reactanți de fază acută, de exemplu, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor), eroziunea precoce a articulațiilor.  
d: În raport este notat cu DMARDc.  
TCA: tratament comparator adecvat DMARDb: medicament antireumatic modificator al evoluției bolii biologic; DMARDc: medicament antireumatic modificator al evoluției bolii convențional; DAS: Scorul de activitate a bolii; DMARD: medicament antireumatic modificator al evoluției bolii; G-BA: Comitetul Federal Comun; MTX: metotrexat

## Mortalitate

Mortalitatea din orice cauză

Pentru rezultatul „mortalitatea din orice cauză” nu au fost disponibile date relevante pentru subpopulația respectivă. Din numărul total de pacienți incluși în studiu, doar 1 pacient a decedat în perioada de observație în brațele de studiu relevante, și anume în brațul adalimumab. Pentru acest rezultat nu a fost



determinată nicio aluzie la un beneficiu adițional al tofacitinib + MTX față de adalimumab + MTX; așadar, nu a fost dovedit un beneficiu adițional.

#### Morbiditate

- remisie
- activitate scăzută a bolii
- articulații dureroase
- articulații tumefiate
- durere măsurată folosind o scală analogică vizuală (VAS)
- nivelul de activitate a bolii măsurat cu ajutorul unei VAS
- oboseală, măsurată utilizând Evaluarea funcțională a terapiei pentru o boală cronică ([FACIT]-F)
- funcționalitate fizică, măsurată folosind Chestionarul de evaluare a stării de sănătate-Indicele de dizabilitate (HAQ-DI)
- tulburări de somn, măsurate folosind scara MOS

#### Calitatea vieții legată de sănătate

- Formularul scurt (36) – versiunea 2 a chestionarului de sănătate (SF-36v2) acut – scorul componentei fizice
- SF-36v2 acut – scorul componentei psihice

Nu a fost stabilită o diferență statistic relevantă între grupurile de tratament pentru criteriile „remisie” (CDAI  $\leq$  2,8), „activitate scăzută a bolii ” (DAS28-4 VSH  $\leq$  3,2), „funcționalitate fizică” (ameliorarea HAQ-DI cu  $\geq$  0,22 puncte), „articulații dureroase”, „articulații tumefiate”, „tulburări de somn”, „durere”, „nivelul de activitate a bolii”, „oboseală” (FACIT-F), precum și scorul componentei fizice și psihice din cadrul SF-36v2 acut. Pentru aceste rezultate, nu a fost determinată nicio aluzie la un beneficiu adițional al tofacitinib + MTX față de adalimumab + MTX; așadar, nu a fost dovedit un beneficiu adițional.

#### Reacții adverse

##### Evenimente adverse grave (EAG)

Pentru rezultatul „EAG” s-a constatat o diferență statistic semnificativă în defavoarea tofacitinib + MTX. În plus, pentru acest rezultat a fost identificată o modificare de efect după caracteristica „vârstă”. La pacienții  $\leq$  65 de ani, pentru acest rezultat s-a stabilit o aluzie la o daună mai mare a tofacitinib + MTX față de adalimumab + MTX. La pacienții  $>$  65 de ani, pentru acest rezultat nu a fost identificată nicio aluzie la o afectare mai mare sau mai mică asociată cu tofacitinib + MTX față de adalimumab + MTX; așadar, pentru pacienții  $>$  65 de ani nu a fost dovedită o afectare mai mare sau mai mică.





Tabelul 3: Tofacitinib — probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Întreba rea de cerceta rea	Indicație terapeutică	TCA <sup>b</sup>	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
1	Pacienții fără factori de prognostic rezervat <sup>c</sup> care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu 1 DMARD convențional	DMARD convenționale alternative (de exemplu, MTX, leflunomidă), dacă este potrivit, în monoterapie sau în terapie combinată	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
2	Pacienții cu factori de prognostic rezervat <sup>c</sup> care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu 1 DMARD convențional <sup>d</sup> .	Medicament antireumatic modificador al evoluției bolii biologic (DMARDb) în combinație cu MTX (adalimumab sau etanercept sau certolizumab pegol sau golimumab sau abatacept sau tocilizumab), dacă este cazul, în monoterapie, ținând cont de statutul respectiv de aprobare în caz de intoleranță la MTX	Pacienți ≤ 65 de ani  Aluzie la un beneficiu redus  Pacienți > 65 de ani. Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
3	Pacienții care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu câteva DMARD (DMARD convenționale, inclusiv MTX)	Medicament antireumatic modificador al evoluției bolii biologic (DMARDb) în combinație cu MTX (adalimumab sau etanercept sau certolizumab pegol sau golimumab sau abatacept sau tocilizumab), dacă este cazul, în monoterapie, ținând cont de statutul respectiv de aprobare în caz de intoleranță la MTX	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional
4	Pacienții care au răspuns inadecvat la tratament anterior cu 1 sau mai multe DMARD <sup>b</sup>	Schimbarea terapiei cu DMARDb (adalimumab sau etanercept sau certolizumab pegol sau golimumab sau abatacept sau tocilizumab); în combinație cu MTX; dacă este cazul, în monoterapie, ținând cont de statutul respectiv de aprobare în caz de intoleranță la MTX; sau, la	Nu a fost dovedit un beneficiu adițional



		pacienți cu artrită reumatoidă severă, rituximab, ținând cont de aprobare în funcție de tratamentele anterioare	
<p>a: Întrebările de cercetare 1, 2, 3, și 4 corespund subpopulațiilor respective b, c, d și e ale companiei. b: Prezentarea TCA respective, specificate de G-BA. În cazul în care, luând în considerare TCA specificate de G-BA, compania putea să aleagă un tratament comparator dintre mai multe opțiuni, alegerea făcută de companie este marcată cu caractere <b>aldine</b>.</p> <p>c: Factori de prognostic rezervat, cum este detectarea anticorpilor (de exemplu, factori reumatoizi, nivel înalt de anticorpi anti-peptide citrullinate ciclic), activitatea înaltă a bolii (determinată cu ajutorul sistemului de evaluare DAS sau DAS28, articulații tumefiate, reacții de fază acută, de exemplu, proteina C reactivă, viteza de sedimentare a hematiilor), eroziunea precoce a articulațiilor.</p> <p>d: Potrivit RCP, tofacitinib este aprobat și pentru pacienții care anterior nu au tolerat tratamentul cu un DMARD [3]. Așadar, subpopulația relevantă a studiului inclusă pentru evaluarea beneficiului adițional (doar pacienții cu răspuns inadecvat la MTX) nu cuprinde în totalitate indicația terapeutică. Rămâne neclar dacă efectele observate sunt transferabile la pacienții care anterior nu au tolerat tratamentul cu un DMARD.</p> <p>TCA: tratament comparator adecvat; DMARDb: medicament antireumatic modificator al evoluției bolii biologic; DAS: Scorul de activitate a bolii; DMARD: medicament antireumatic modificator al evoluției bolii; G-BA: Comitetul Federal Comun; MTX: metotrexat</p>			

Medicamentul Tofacitinib a fost inclus pe lista medicamentelor rambursabile aprobată în Germania.

### 3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE EUROPENE

În ghidul Ligii Europene împotriva Reumatismului, EULAR, publicat în 2017 ([Smolen J.S, 2017](#)) sunt prezentate următoarele principii generale care trebuie urmate pe parcursul tratamentului:

1. Obiectivul tratamentului în artrita reumatoidă trebuie să fie cea mai bună îngrijire acordată în baza unui comun acord între pacient și medicul reumatolog;
2. Deciziile terapeutice iau în considerare activitatea bolii, factori care țin de pacient (progresia afectărilor structurale, comorbidități și probleme de siguranță);
3. Medicii reumatologi sunt specialiștii care trebuie să acorde asistență primară pacienților diagnosticați cu artrită reumatoidă;
4. Poliartrita reumatoidă implică costuri individuale, medicale și societale crescute.

Specialiștii fac următoarele recomandări pentru managementul poliartritei reumatoide:

- ✓ tratamentul cu terapii DMARD trebuie inițiat din momentul diagnosticării;
- ✓ în terapie se urmărește remisia susținută sau o activitate scăzută a bolii pentru fiecare pacient;
- ✓ monitorizarea frecventă în boala activă (la fiecare 1-3 luni); dacă nu se observă o ameliorare cu cel puțin 3 luni după debutul tratamentului sau obiectivul nu a fost atins în 6 luni, tratamentul trebuie modificat;
- ✓ prima schemă de tratament trebuie să includă metotrexatul;
- ✓ leflunomida sau sulfasalazina trebuie considerate în strategia terapeutică de prima linie, dacă metotrexatul este contraindicat sau nu este tolerat;
- ✓ glucocorticosteroizi cu durată scurtă de acțiune trebuie administrați odată cu inițierea sau modificarea agenților csDMARD, în diferite doze și căi de administrare, dar trebuie întreruși cât mai repede posibil din punct de vedere clinic;
- ✓ dacă obiectivul terapeutic nu este atins după prima schemă cu agenți csDMARD, în absența unor factori de prognostic slab, se vor utiliza alte medicamente csDMARD;



- ✓ dacă obiectivul terapeutic nu a fost atins după prima schemă cu medicamente csDMARD și există factori de prognostic slab, se utilizează asocierea bDMARD sau un inhibitor JAK; în practica curentă se inițiază tratamentul cu agenți biologici DMARD;
- ✓ medicamentele DMARD biologice și inhibitorii JAK trebuie asociați cu agenții convenționali DMARD; la pacienții la care nu se pot utiliza csDMARD drept comedicație, se folosesc inhibitorii de interleukină IL-6 și antagoniștii JAK pot prezenta avantaje față de alte DMARD-uri biologice;
- ✓ în urma eșecului cu agenți biologici DMARD sau inhibitori de JAK se recomandă schimbarea agentului bDMARD sau a antagonistului JAK; după eșecul cu un inhibitor TNF, se poate utiliza alt inhibitor TNF sau un agent care prezintă un mecanism de acțiune diferit;
- ✓ pentru un pacient care prezintă remisie persistentă după glucocorticoterapie, se pot utiliza agenții DMARD biologici mai ales în asociere cu medicamentele DMARD convenționale;
- ✓ în cazul remisiei persistente se pot utiliza medicamente DMARD convenționale.

#### 4. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

În prezent tratamentul medicamentos pentru Poliartrita reumatoidă compensat în România se regăsește în HG Nr. 720 din 9 iulie 2008 (actualizat în 23 martie 2018) în secțiunea C1, ce cuprinde *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*, în grupul G18 Poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică, psoriazis cronic sever și artrita juvenilă (10 DCI-uri) și respectiv G31b Poliartrita reumatoidă (9 DCI-uri).

G18 Poliartrita reumatoidă, artropatia psoriazică, psoriazis cronic sever și artrita juvenilă		
1.	Sulfasalazinum	A07EC01
2.	Betamethasonum (forma injectabilă pentru administrare locală)	H02AB01
3.	Methylprednisolonum (forma orală) <sup>5</sup>	H02AB04
4.	Methotrexatum [sol. inj. în seringă preumplută, sol. inj. în stilou injector (pen) preumplut, cpr. film]	L01BA01
5.	Ciclosporinum	L04AD01
6.	Leflunomidum**	L04AA13
7.	Azathioprinum	L04AX01
8.	Diclofenacum	M01AB05
9.	Hydroxychloroquinum	P01BA02
10.	Methotrexatum	L04AX03

G31b Poliartrita reumatoidă		
1	Rituximabum <sup>**1</sup>	L01XC02
2	Etanerceptum <sup>**1</sup>	L04AB01
3	Infliximabum <sup>**1</sup>	L04AB02
4	Adalimumabum <sup>**1</sup>	L04AB04
5	Tocilizumabum <sup>**1</sup>	L04AC07
6	Golimumabum <sup>**1</sup>	L04AB06
7	Certolizumab pegol <sup>**1</sup>	L04AB05
8	Abataceptum <sup>**1</sup>	L04AA24
9	Baricitinib <sup>**1</sup>	L04AA37



## 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Doar conform informațiilor din formularul de cerere și declarațiile deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI **Tofacitinib** este rambursat în procent de 100% în 12 state membre ale Uniunii Europene și anume: Austria, Belgia, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia.

## 6. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Pentru validarea comparatorului, argumentele sunt bazate pe definiția comparatorului și metodologia de calcul a costului terapiei conform Ord OMS 861/2014 precum și pe medicația existentă în prezent în România conform HG 720/2008, relevanța sa pentru practica medicală, aceasta incluzând disponibilitatea sa pe piața din România.

**Adalimumab** este un medicament inovativ și este comparatorul propus de solicitant.

Formele farmaceutice disponibile în România ale acestui DCI sunt:

- I. **Humira 40 mg, sol. inj. în seringă preumplută** (Abbvie Limited - Marea Britanie)
- II. Cutie cu 2 blistere x 1 seringă preumplută (**0.4 ml sol. sterilă**) +1 tampon alcool
2. Cutie x 2 blistere x 1 seringă preumplută x **0.8 ml sol. sterilă** + 1 tampon cu alcool

### II. HUMIRA 40 mg/ 0.8 ml, sol. inj. (Abbvie Limited - Marea Britanie)

1. 2 cutii fiecare conținând: 1 flacon (**0.8 ml soluție sterilă**), 1 seringă sterilă goală, 1 ac, 1 adaptor pentru flacon și 2 tampoane cu alcool

Din RCP-ului medicamentului Humira (EMA 13.06.2018) DCI Adalimumab nu poate fi considerat un comparator valid, iar calculul costului terapiei nu se poate aplica.

Alte DCI-uri relevante pentru indicația evaluată:

### 1. Abatacept- INOVATIV

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Orencia	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG- Marea Britanie	125 mg	sol. inj. în stilou injector (pen) preumplut	Cutie x 4 stilouri injectoare (pen- uri) preumplute	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf</a>
		125 mg/ml	sol. inj. în seringă preumplută	Cutie x 4 seringi preumplute din sticlă cu ac gradată x 125 mg/ml soluție injectabilă	
		250 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 1 flacon x 250 mg pulbere + 1 seringă	



**2. a) Etanercept- INOVATIV**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Enbrel 25 mg	Pfizer limited - marea britanie	25 mg	sol. inj. în seringă preumplută	Cutie x 4 seringi preumplute + 4 tamponare cu alcool medicinal	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf</a>
			pulb. + solv. pt. sol. inj.	Cutie x 4 flacoane + 4 seringi preumplute + 4 ace + 4 adaptoare pentru flacon + 8 tamponare cu alcool medicinal	
Enbrel 50 mg		50 mg	sol. inj. în stilou injector preumplut	Cutie x 4 stilouri injectoare preumplute (pen) + 4 tamponare cu alcool medicinal	
			sol. inj. în seringă preumplută	Cutie x 4 seringi preumplute + 4 tamponare cu alcool medicinal	

**b) Etanercept- BIOSIMILAR**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Benepali 50 mg	Samsung bioepis uk limited - marea britanie	50 mg	sol. inj. în seringă preumplută	Ambalaj colectiv x 4 seringi preumplute continand fiecare 50 mg/ 1 ml soluție injectabilă	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf</a>
			sol. inj. în stilou injector (pen) preumplut	Ambalaj colectiv x 4 stilouri injectoare (pen) preumplute continand fiecare 50 mg/ 1 ml soluție injectabilă	

**3. a) Infliximab- INOVATIV**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Remicade 100 mg	Janssen biologics bv - olanda	100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 3 flacoane din sticlă cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf</a>

**b) Infliximab- BIOSIMILAR**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Inflixtra 100 mg	Hospira uk limited - marea britanie	100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 3 flacoane din sticlă cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf</a>
				Cutie x 1 flacon din sticlă cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	

**c) Infliximab- BIOSIMILAR**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Remsima 100 mg	Celltrion healthcare hungary kft - ungaria	100 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	Cutie x 1 flacon din sticlă cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf</a>

**4. Golimumab- INOVATIV**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Simponi 50 mg	Janssen biologics bv - olanda	50 mg/ 0.5 ml	sol. inj. în pen preumplută	Cutie x 1 stilou injector preumplut (pen) x 0.5 ml	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf</a>
			sol. inj. în seringă preumplută	Cutie x 1 seringă preumplută x 0.5 ml	

**5. Certolizumab pegol- INOVATIV**

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Cimzia	UCB Pharma sa - Belgia	200 mg	sol. inj. în seringă preumplută	Cutie x 2 seringi preumplute din sticlă cu piston a 1 ml + 2 tamponare cu alcool	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf</a>



## 6. Tocilizumab- INOVATIV

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Roactemra 162 mg	Roche Registration Ltd - Marea Britanie	162 mg	sol. inj. în seringă preumplută	Cutie cu 4 seringi preumplute sistem de protecție pentru ac a câte 0.9 ml soluție	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product Information/human/000955/WC500054890.pdf</a>
Roactemra 20 mg/ml		20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	Cutie x 1 flacon x 4 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	
				Cutie x 1 flacon x 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă	

## 7. Rituximabum- INOVATIV

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Mabthera 100 mg	Roche Registration Ltd - Marea Britanie	10 mg/ml-10 m	conc. pt. sol. perf.	Cutie x 2 flacoane x 10 ml	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product Information/human/000165/WC500025821.pdf</a>
Mabthera 1400 mg		120 mg/ml	sol. inj.	Cutie x 1 flacon (1400 mg rituximab/ 11,7 ml)	
Mabthera 500 mg		10 mg/ml-50 m	conc. pt. sol. perf.	Cutie x 1 flacon x 50 ml	

## 8. Baricitinib- INOVATIV

DC	DAPP	Concentrație	Forma farmaceutică	Ambalaj	RCP
Olumiant 4 mg	Eli Lilly Nederland B.V, Olanda	4 mg	compr. film.	Cutie cu blistere PVC/ PE/ PCTFE/ Al x 35 comprimate filmate	<a href="http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product Information/human/004085/WC500223723.pdf</a>

Dintre DCI-urile mai sus menționate, având în vedere Ord OMS 861/2014- Anexa 2, Tabel 1- Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei, NOTĂ: „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. Costul terapiei se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare cu cea a comparatorului, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic 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, atât pentru DCI supus evaluării, cât și pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică”. Baricitinib este comparatorul validat în această analiză.

### Calculul costului terapiei cu DCI Tofacitinib (DC Xeljanz) versus DCI Baricitinib (DC Olumiant)

**Xeljanz 5mg comprimate filmate (Pfizer Limited- Marea Britanie)** este comercializat în cutie cu 4 blistere din AL/PVC/AL x 14 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3,417.52 lei (61,027 lei/comprimit).

Conform RCP Xeljanz 5mg comprimate filmate: „Doza recomandată de tofacitinib este de 5 mg, administrată de două ori pe zi.



În aceste condiții, costul anual al terapiei cu Xeljanz 5mg comprimate filmate este de **44,427.656 lei** (61,027 lei x2 doze x 7 zile x 52 săptămâni).

**Olumiant 4 mg comprimate filmate (Eli Lilly Nederland B.V, Olanda)** este comercializat în cutii x 35 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 5,826.05 lei (166,45 lei/comprimat).

Conform RCP Olumiant 4 mg comprimate filmate,

- „*Olumiant este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală. Olumiant poate fi administrat ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat*”
- „*Doza recomandată de Olumiant este de 4 mg o dată pe zi. O doză de 2 mg o dată pe zi este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 2 mg o dată pe zi poate de asemenea să fie luată în calcul pentru 3 pacienții care au obținut un control susținut al activității bolii prin administrarea unei doze de 4 mg odată pe zi și care sunt eligibili pentru reducerea dozei*”.

Costul anual al terapiei cu Olumiant 4 mg comprimate filmate este de **60,591.44 lei** (166,46 lei/cpr. x 7zile x 52 săptămâni).

Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea medicamentului **Xeljanz 5mg comprimate filmate** generează economii de **26,67%**, determinând un impact bugetar negativ față de comparator.

## 7. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>		
1.1.HAS - BT important	15	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>		
2.1.NICE/ SMC –recomandă rambursarea cu restrictii fata de RCP	7	7
2.2. IQWIG/GBA – medicamentul a fost evaluat și este rambursat	15	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 12 țări	20	20
<b>4. Calculul costurilor terapiei</b>		
Tofacitinib produce un impact bugetar negativ la bugetul anului în curs comparativ cu Baricitinib	30	30
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>87 puncte</b>	

## 8. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu **DCI Tofacitinib** întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
**Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București**  
**Tel: +4021-317.11.15**  
**Fax: +4021-316.34.97**  
**www.anm.ro**

---

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. RECOMANDARE**

Este necesară **elaborarea protocoalelor terapeutice** pentru medicamentul cu DCI **Tofacitinib** cu **indicația:** ” • *în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat în tratamentul artritei reumatoide (AR) active, moderată până la severă, la pacienții adulți care au răspuns inadecvat la, sau care nu tolerează unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare ale bolii;* • *administrat ca monoterapie în caz de intoleranță la MTX sau atunci când tratamentul cu MTX nu este adecvat*”.

**Șef DETM**

**Dr. Vlad Negulescu**

