



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: SECUKINUMABUM

INDICAȚIE: în monoterapie sau în combinație cu metotrexat, este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară de modificare a afecțiunii cu medicamente antireumatice, a fost inadecvat

Data depunerii dosarului	25968
Numărul dosarului	18.05.2017

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin:

- ❖ **inclusiunea pacienților care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti TNF-alfa**
- ❖ **inclusiunea pacienților care necesită administrarea unei doze crescute de secukinumabum, conform recomandărilor din RCP Cosentyx**



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Secukinumabum
1.2.1. DC: Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut
1.2.2. DC: Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
1.3. Cod ATC: : L04AC10
1.4. Data eliberării APP: 15.01.2015
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă
Concentrație	150 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut	cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.
Mărimea ambalajului pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	cutie cu 1 seringă preumplută x 1 ml sol. inj.

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2354,88 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut și pentru Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută	2354,88 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut și RCP-ului Cosentyx 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Cosentyx, în monoterapie sau în combinație cu metotrexat (MTX), este indicat în tratamentul artritei psoriazice active la pacienții adulți când răspunsul la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (MARMB), a fost inadecvat.	La pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever sau la pacienții care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α , doza recomandată este de 300 mg administrată prin injectare subcutanată, cu administrarea dozei inițiale în Săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea dozei de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La alți pacienți, doza recomandată este de 150 mg administrată prin injectare subcutanată cu administrarea dozei inițiale în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei dozei lunare de întreținere. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi crescută la 300 mg.	Nu este menționată.



Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală/insuficiență hepatică: Cosentyx nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind administrarea dozelor.

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea Cosentyx la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu ultimul amendament din data de 15 octombrie 2018, medicamentul cu DCI secukinumabum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, la Secțiunea C1 aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, la G31 Imunosupresoare selective, G31c Artropatia psoriazică, G31d Spondilita ankilozantă și G31f Psoriazis cronic sever (plăci).

În prezent, pentru tratamentul artropatiei psoriazice, sunt compensate următoarele DCI:

1. etanerceptum
2. infliximabum
3. adalimumabum
4. golimumabum
5. secukinumabum.

Definiția artropatiei psoriazice, factorii de prognostic nefavorabil, indicațiile și contraindicațiile terapeutice, evoluția bolii, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008*, cu modificările și completările ulterioare, sunt:

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.



Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reaktanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisiive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisiive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;



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

- ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

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

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA$ (VAS în cm) + $PtPain$ (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificației DAPSA se tine cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;

- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < DAPSA \leq 14$;

- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < DAPSA \leq 28$;

- activitate ridicată a bolii (HDA): $DAPSA > 28$.

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

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;

- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea



terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiei blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice.

În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criteria de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumabum)

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

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
 - pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);



- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

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

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică 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 1 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 in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice 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 hepatice 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 AP 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 in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice 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

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- adalimumabum: 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
- infliximabum (original, biosimilar): în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- etanerceptum (original, biosimilar): 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- golimumabum: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- secukinumabum: 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), doar la pacienții naivi la inhibitori TNF α .

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

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

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

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

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.



Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin $DAPSA \leq 4$ sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.



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

- *adalimumabum 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.*
- *etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.*
- *golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.*
- *infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;*
- *secukinumabum 150 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 septică, 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, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), 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;*
5. *pacienți cu stări de imunodeficiență severă;*
6. *administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;*
7. *afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.*
8. *orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;*
9. *lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;*
10. *pierderea calității de asigurat;*
11. *în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestuia 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. *insuficiența 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 AP conform criteriilor CASPAR;
- 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, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP 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: radiologie);
- 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;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată 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.



1.11. Populația țintă conform legislației actuale

- ★ pacienți care nu au primit în prealabil terapie cu inhibitori de TNF α
- ★ pacienți care respectă criteriile de includere și excludere pentru tratamentul cu secukinumabum, prevăzute în Ordinul MS/CNAS nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare

1.12. Opțiunile terapeutice pentru artrita psoriazică recomandate de ghidul european de tratament

Recomandările privind managementul artritei psoriazice prevăzute în ghidul Ligii Europene contra Afecțiunilor Reumatice (EULAR), publicat în 2016, sunt [6]:

- terapia trebuie să vizeze atingerea remisiunii bolii sau cel puțin menținerea ameliorării bolii, prin monitorizare regulată și ajustare adecvată a tratamentului (grad de recomandare A)
- controlul semnelor și simptomelor musculo-scheletale poate fi asigurat prin administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene (grad de recomandare A)
- terapia cu medicamente antireumatice convenționale, de sinteză, modificatoare a evoluției bolii trebuie inițiată în stadiul incipient al artritei psoriazice, la pacienții care prezintă artrită periferică, în special la cei care au un număr mare de articulații inflamate, cu distrucție articulară cauzată de procesul inflamator, nivel crescut de proteină C reactivă și /sau manifestări extra-articulare clinic relevante (grad de recomandare B)
- injecțiile locale cu glucocorticoizi reprezintă terapia adjuvantă; administrarea sistemică de glucocorticoizi poate fi abordată cu prudență, dacă se utilizează cea mai mică doză eficientă (grad de recomandare C)
- inhibitorii TNF alfa sunt indicați la pacienții cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii (grad de recomandare B)
- medicamentele biologice modificatoare a evoluției bolii de tipul inhibitorilor de interleukină (IL17 sau IL12/23) sunt indicate pacienților cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii și pentru care inhibitorii TNF alfa sunt contraindicați (grad de recomandare B)
- inhibitorii de fosfodiesterază 4 ce aparțin clasei de medicamentele de sinteză, modificatoare a evoluției bolii, sunt indicați pacienților cu artrită periferică care prezintă un răspuns inadecvat la cel puțin un medicament convențional, de sinteză, modificator al evoluției bolii și pentru care medicamentele biologice modificatoare a evoluției bolii sunt contraindicate (grad de recomandare B).
- dacă se obține un răspuns inadecvat la unul dintre medicamentele biologice modificatoare a evoluției bolii, poate fi administrat un alt medicament din aceeași clasă de medicamente biologice, inclusiv un alt medicament inhibitor TNF alfa (grad de recomandare B).

Medicamentele biologice modificatoare a evoluției bolii, de preferat medicamentele anti-TNF alfa:

- ❖ sunt indicate pacienților cu entezită activă, dactilită și răspuns inadecvat la antiinflamatoare nesteroidiene sau la glucocorticoizi administrați local (grad de recomandare B)
- ❖ sunt indicate pacienților cu forma activă de boală, cu afectare predominant axială și cu răspuns insuficient la antiinflamatoare nesteroidiene (grad de recomandare B).



2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- pacienți care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti TNF-alfa
- pacienți care necesită administrarea unei doze crescute de secukinumab (300 mg), respectând recomandările din RCP Cosentyx

2.2. Nivel de compensare similar

Actual, pentru tratamentul artropatiei psoriazice, medicamentul cu DCI secukinumabum este compensat în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus pe sublista C, la secțiunea C1, la G31 Imunosupresoare selective, respectiv G.31c Artropatia psoriazică.

În prezent, terapia cu secukinumab se adresează unui anumit segment populațional, respectiv pacienților care nu au fost tratați în prealabil cu medicamente din clasa inhibitorilor de TNF alfa.

Pentru pacienții cu artrită psoriazică cu afectare severă a mobilității și calității vieții, care prezintă eșec terapeutic în urma administrării inhibitorilor de TNF alfa, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) pentru Cosentyx, a solicitat ANMDM rambursarea acestui medicament pentru pacienții care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α și pentru pacienții care necesită administrarea unei doze crescute de Cosentyx.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Medicamentul cu DCI secukinumabum este rambursat în 25 de state membre ale Uniunii Europene. Conform declarației DAPP aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Cehia, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Polonia, Slovacia, Spania, Slovenia și Suedia.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI secukinumabum întrunește unul dintre criteriile de emiteră a deciziei pentru mutare/adăugare automată în LISTĂ.



4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI secukinumabum prin includerea:

- pacienților care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti TNF-alfa
- pacienților care necesită administrarea unei doze crescute de secukinumabum, respectând recomandările din RCP Cosentyx.

DETM

Dr. Cristiana Suci Livadaros

