СПРАВКА

за отразяване на становищата, получени след обществено обсъждане на проект на Наредба за изменение на Наредба № 14 от 14 ноември 2019 г. за приемане на фармако-терапевтично ръководство по ревматология (обн. в ДВ, бр. 94 от 2019 г., изм. и доп. ДВ, бр. 38 от 2021 г., изм. и доп. ДВ, бр. 38 от 2022 г., изм. и доп. обн. в ДВ, бр. 102 от 2022 г., изм. Обн. В ДВ, бр. 63 от 2023 г.)

Участник в общественото обсъждане	**Предложение/Мнение**	**Приема/ не приема предложението**	**Мотиви**
Pfizer Europe MA EEIG	**Предлага следните допълнения в** част първа „ВЪЗПАЛИТЕЛНО-СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“ на приложението към член единствен: **1.1.** В част първа „ВЪЗПАЛИТЕЛНО-СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“, подчаст „Ревматоиден артрит (по МКБ код М05)“, точка V. „Лекарствена терапия“, т. 3 „Биологични болест-модифициращи антиревматични лекарствени продукти (б-БМАРЛ)“: 1.1.1. В частта за „***Etanercept***“, след изречението „Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с etanercept и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.“ ***да се добави*** следния текст: „**Може да се обмисли употреба на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.“** 1.1.2. В частта за infliximab, *след изречението* „Продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно при пациенти, при които няма данни за терапевтично повлияване през първите 12 седмици от лечението или след корекция на дозата.”, ***да се добави*** следния текст: „**Тъй като наличният клиничен опит е ограничен, infliximab трябва да се използва по време на бременност, само ако е абсолютно необходимо.“** 1.1.3. В т. 4 „Таргет синтетични БМАРЛ (JAK инхибитори)“, **изречението** „tofacitinib - селективен инхибитор на JAK1 и JAK3“ **да бъде изписано с уделебен шрифт** (болд), по подобие на следващите изброени.	Приема Приема Приема	

	1.1.4. Текстът след „Tofacitinib е селективен инхибитор на JAK1 и JAK3 като отслабва сигналите на интерлевкините (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) и интерферони тип I и тип II, което води до модулиране на имунния и възпалителния отговор.“ ***да се промени*** по следния начин: „**Tofacitinib в комбинация с метотрексат (MTX) е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен РА при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или с непоносимост към едно или повече модифициращи болестта антиревматични лекарства.Tofacitinib може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към MTX или когато лечение с MTX не е подходящо.** **Препоръчителната доза при ревматоиден артрит е 5 mg, прилагана два пъти дневно или 11 mg таблетка с удължено освобождаване. прилагана еднократно дневно.** **Пациентите, лекувани с Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно, могат да преминат към Tofacitinib 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно в деня след последната доза Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки.** **Пациентите, лекувани с Tofacitinib 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно, могат да преминат към Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно в деня след последната доза Tofacitinib 11 mg таблетки с удължено освобождаване.** **Демонстрирана е фармакокинетична еквивалентност (AUC и Cmax) на Tofacitinib 11 mg таблетки с удължено освобождаване веднъж дневно и Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно.** **Tofacitinib се прилага перорално със или без храна. При пациентите със затруднено преглъщане, таблетките Tofacitinib 5 mg могат да бъдат разтрошени и приети с вода. Таблетките с удължено освобождаване Tofacitinib 11 mg трябва да се приемат цели.** **Tofacitinib е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор полиартрит и разширен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 и повече години с недостатъчен отговор към предходна терапия с**	Приема	

	DMARD. Tofacitinib може да се прилага в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия в случай на непоносимост към MTX, или когато продължаващото лечение с MTX не е подходящо. **Препоръчителната доза за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА на възраст две и повече години се базира на следните категории за телесно тегло: 10 < 20 kg прилагат се 3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно; 20 < 40 kg прилагат се 4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно; ≥40 kg прилагат се 5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно. Пациенти с тегло ≥40 kg, лекувани с тофацитиниб 5 ml перорален разтвор два пъти дневно, може да преминат към Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Пациентите с тегло <40 kg не могат да преминат от Tofacitinib перорален разтвор към Tofacitinib таблетки.** **Монотерапията с tofacitinib е съпоставима с другите терапии, по отношение на безопастността и ефективността. Комбинирата терапия на Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и Tofacitinib 11 mg таблетки с удължено освобождаване с к-БМАРЛ, най-вече с methotrexate, показва близки клинични резултати до комбинираните терапии с б-БМАРЛ. Доказателства за персистиране на ефикасността при лечението с Tofacitinib за дългосрочен период до 8 години са предоставени от данни от едно текущо и едно завършено открито, дългосрочно проследяващо проучване. Tofacitinib разполага с данни за безопасност отчетени от дългосрочно проследяващо клинично проучване с продължителност на наблюдение за период от 9,5 години.** **Tofacitinib се прилага за лечение на следните диагнози: M05.0, M05.1, M05.3, M05.8; M08.3, M08.4**“ 1.2. В подчаст „Анкилозиращ спондилоартрит (по МКБ код М45)“, „Серонегативен спондилоартрит (Анкилозиращ спондилит и неренгенографски спондилоартрит)“ 1.2.1. В точка VII.“Съвременно лечение на АС”, в частта „Таргет синтетични БМАРЛ:“ в частта за „Tofacitinib“ след изречението	Приема	

	„Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с МТХ“ ***да се добави*** текста***:*** „**Tofacitinib се прилага перорално със или без храна. При пациентите със затруднено преглъщане, таблетките Tofacitinib 5 mg могат да бъдат разтрошени и приети с вода. Таблетките с удължено освобождаване Tofacitinib 11 mg трябва да се приемат цели.**“ **1.3.** В подчаст „ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ (по МКБ код М07)“, в точка IV „Стратегия на терапията“, подточка „**Таргет синтетична БМАРЛ терапия**“, в подточка 2 „Tofacitinib“: 1.3.1. В подточка „а“ след изречението „Лечението с tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и tofacitinib 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или обратно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка“ ***да се добави*** следния текст: **„Tofacitinib се прилага перорално със или без храна. При пациентите със затруднено преглъщане, таблетките Tofacitinib 5 mg могат да бъдат разтрошени и приети с вода. Таблетките с удължено освобождаване Tofacitinib 11 mg трябва да се приемат цели.** **Tofacitinib е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор полиартрит и разширен олигоартрит) при пациенти на възраст 2 и повече години с недостатъчен отговор към предходна терапия с DMARD. Tofacitinib може да се прилага в комбинация с метотрексат (MTX) или като монотерапия в случай на непоносимост към MTX, или когато продължаващото лечение с MTX не е подходящо.** **Препоръчителната доза за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и ювенилен ПсА на възраст 2-18 години се базира на следните категории за телесно тегло: 10 < 20 kg прилагат се 3,2 mg (3,2 ml перорален разтвор) два пъти дневно; 20 < 40 kg прилагат се 4 mg (4 ml перорален разтвор) два пъти дневно; ≥ 40 kg прилагат се 5 mg (5 ml перорален разтвор или 5 mg филмирана таблетка) два пъти дневно. Пациенти с тегло ≥40 kg, лекувани с Tofacitinib 5 ml перорален**	Приема	

	разтвор два пъти дневно, може да преминат към Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно. Пациентите с тегло < 40 kg не могат да преминат от Tofacitinib перорален разтвор към Tofacitinib таблетки.“ 1.3.2. ***Да се създаде нова подточка „b“***, където да остане досегашният текст „**Ефикасността и безопасността на tofacitinib филмирани таблетки са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания фаза 3 при възрастни пациенти с активен ПсА (≥ 3 подути и ≥ 3 болезнени стави). В OPAL BROADEN са включени пациенти наивни на биологична терапия, с предходен недостатъчен отговор или непоносимост към csDMARD, а в OPAL BEYOND са включени пациенти, при които е прекратен приема на инхибитор на TNF поради липса на ефикасност или непоносимост. И в двете проучвания лечението с tofacitinib води до значими подобрения на признаците и симптомите на ПсА, оценено според критериите за ACR20, 50 и 70 отговор. На 3 месец и в двете проучвания се наблюдава значително подобрение на дактилита (ΔDSS), ентезита (ΔLEI) и кожното ангажиране (PASI75). Статистически значимите честоти на ACR20 отговор са наблюдавани при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в двете проучвания още на седмица 2 (първата оценка, извършена след определянето на изходно ниво) в сравнение с плацебо. В проучването OPAL BROADEN, на 12 месец, 96% от пациентите, получаващи tofacitinib 5 mg два пъти дневно са без рентгенографска прогресия. При пациентите, получаващи tofacitinib 5 mg два пъти дневно и в двете проучвания, се наблюдава подобрение по отношение на артритната болка още на седмица 2 (измереното чрез 0 – 100 визуалната аналогова скала). Наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен ПсА, лекувани с tofacitinib, е в съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с tofacitinib**.“ 1.3.3. В точка 2 „Таргет специфични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти Инхибитори на JAK“ ***да се добави*** следния текст: „**Tofacitinib в комбинация с MTX е**	Приема Приема	

	показан за лечение на активен псориатичен артрит (ПсА) при възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към предходно лечение с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD). Препоръчителната доза е 5 mg филмирани таблетки, прилагани два пъти дневно или една таблетка с удължено освобождаване от 11 mg, прилагана веднъж дневно. Препоръчителната доза не трябва да се превишава. Лечението с tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и tofacitinib 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно или обратно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка. Тофацитиниб се прилага перорално със или без храна. При пациентите със затруднено преглъщане, таблетките тофацитиниб 5 mg могат да бъдат разтрошени и приети с вода. Таблетките с удължено освобождаване тофацитиниб 11 mg трябва да се приемат цели. Ефикасността и безопасността на tofacitinib филмирани таблетки са оценени в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания фаза 3 при възрастни пациенти с активен ПсА (≥ 3 подути и ≥ 3 болезнени стави), включително пациенти, наивни на биологична терапия, с предходен недостатъчен отговор или непоносимост към csDMARD, и пациенти, при които е прекратен приема на инхибитор на TNF поради липса на ефект или непоносимост. Лечението с tofacitinib води до значими подобрения на признаците и симптомите на ПсА, оценено според критериите за ACR20, 50 и 70 отговор. На 3 месец и в двете проучвания се наблюдава значително подобрение на дактилита (ΔDSS), ентезита (ΔLEI) и кожното ангажиране (PASI75). Статистически значими ACR20 отговори са наблюдавани при тофацитиниб 5 mg два пъти дневно в двете проучвания още на седмица 2 В проучването OPAL BROADEN, на 12 месец, 96% от пациентите, получаващи tofacitinib 5 mg два пъти дневно са без рентгенографска прогресия. При пациентите, получаващи tofacitinib 5 mg два пъти дневно и в двете проучвания, се наблюдава подобрение по отношение на артритната болка още на седмица 2. Наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен ПсА, лекувани с tofacitinib, е в съответствие с профила		

	на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с tofacitinib.“ 1.3.4. В точка 2 „Биологични БМАРЛ“, в частта за „Etanercept“, след текста „Клинична ефикасност: Етанерцепт при пациенти с ПсА подобрява контрола върху болестната активност. Етанерцепт забавя ставната увреда. При лечение с етанерцепт болните отчитат редукция на болката, отока на ставите и сутрешната скованост, както и значително подобрение в симптомите на кожното заболяване още на 4-тата седмица, а при 50% от болните е постигнат индекс PASI75 на трети месец от лечението“ ***да се добави*** следния текст: „**Etanercept трябва да се използва по време на бременност само при категорична необходимост. Жените с детероден потенциал трябва да обмислят използването на подходяща контрацепция, за да избегнат забременяване по време на терапията с etanercept и в рамките на 3 седмици след прекратяване на терапията.** **Може да се обмисли употреба на етанерцепт по време на кърмене, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.“**	Приема	

Janssen-Cilag International NV, Белгия	**Предлага следните допълнения:** В Частта „ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ (по МКБ код М07)“, подчаст: IV. „Стратегия на терапията“, Раздел: „Биологична БМАРл терапия“, в точка: „Интерлевкин (IL)-23 инхибитори“ ***да се добави*** следната допълваща информация относно клиничната ефикасност на Guselkumab като частта за Клинична ефикасност да се измени, както следва: **„Клинична ефикасност:** **Guselkumab показва подобрение на признаците и симптомите, физическата функция и свързаното със здравето качество на живот и намалява скоростта на прогресиране на периферните ставни увреждания при възрастни пациенти с активен PsA.** **Лечението с Guselkumab води до значими подобрения в показателите за болестна активност в сравнение с плацебо на Седмица 24.** **Има по-голям процент на пациентите с отговор ACR 20 в групите на Guselkumab в сравнение с плацебо още на Седмица 4 и разликата в лечението продължава да нараства с течение на времето до Седмица 24. В двете основни регистрационни проучвания, DISCOVER 1 и 2, се наблюдава подобрение при всички компоненти от скора по ACR, включително оценка на болката от пациента. На Седмица 24 и в двете проучвания делът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии за отговор (PsARC), е по-голям в групите на Guselkumab в сравнение с плацебо. Отговорите PsARC се поддържат от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.** **Guselkumab повлиява дактилита и ентезита, като резултатите са оценени въз основа на сборни данни от проучванията DISCOVER 1 и 2. На Седмица 24 сред пациентите с дактилит на изходно ниво делът на участниците с отшумяване на дактилита е по-голям в групата на Guselkumab q8w (59,4%, p<0,001) и групата на q4w (63,5%, p=0,006) в сравнение с плацебо (42,2%). На Седмица 24 сред пациентите с ентезит на изходно ниво делът на участниците с отшумяване на ентезита е по-голям в групата на гуселкумаб q8w (49,6%, p<0,001) и групата на q4w (44,9%, p=0,006) в сравнение с плацебо (29,4 %).**	Приема	

	На Седмица 52 се поддържа процентът на участниците с отзвучаване на дактилита (81,2% в групата на q8w и 80,4% в групата на q4w) и на ентезита (62,7% в групата на q8w и 60,9% в групата на q4w). В DISCOVER 2 при участниците с дактилит и ентезит на изходно ниво процентът на пациентите с отзвучаване на дактилита (91,1% в групата на q8w и 82,9% в групата на q4w) и с отзвучаване на ентезита (77,5% в групата на q8w и 67,7% в групата на q4w) се поддържа на Седмица 100. Отговорите, наблюдавани в групите на лечение с Guselkumab, са сходни, независимо от съпътстващата употреба на csDMARD, включително MTX. В допълнение, при изследване влиянието на възрастта, пола, расата, телесното тегло и предишната употреба на csDMARD и предишната употреба на анти-TNFα, не са открити разлики в отговора към Guselkumab сред тези подгрупи. **Guselkumab забавя прогресията на структурните увреждания, измерено с помощта на рентгенография и изразено като средна промяна в общия модифициран скор по (vdH-S) спрямо изходното ниво.** **В DISCOVER 2 на седмица 24 групата на Guselkumab q4w е показала статистически значително по-малка рентгенографска прогресия, а групата на Guselkumab q8w е показала числено по-малка прогресия в сравнение с плацебо. Наблюдаваното подобрение при схема на прилагане на Guselkumab q4w по отношение на забавянето на рентгенографската прогресия е най-изразено при участниците с висока стойност на С-реактивен протеин и с голям брой ерозивни поражения на ставите на изходно ниво.** **В DISCOVER 1 и 2 пациентите, лекувани с Guselkumab, които са имали спондилит с периферен артрит като първоначално проявление, демонстрират по-голямо подобрение по Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо на Седмица 24. Подобрението на BASDAI се поддържа от Седмица 24 до Седмица 52 в DISCOVER 1 и Седмица 100 в DISCOVER 2.“**		

	Мотиви: Информацията се съдържа в одобрена от ЕМА КХП на Tremfya и е основна част от клиничната ефикасност и безопасност на продукта.		

.....2024 г.

АНТОАНЕТА ГЕОРГИЕВА:

и.д. Главен секретар на НСЦРЛП