Проект

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. бр. 38 от 2021 г., изм. и доп. бр. 38 и бр. 102 от 2022 г., изм.и доп. бр. 63 от 2023 г.)

§1. 1. В приложението към член единствен, част първа „ВЪЗПАЛИТЕЛНО-СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“ се правят следните изменения:

1.1. В част „АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛОАРТРИТ (по МКБ код М45)“:

1.1.1. В т. VI. „Стратегия на терапията“, част „Биологични БМАРл“

се изменя така:

„Биологични БМАРл

1. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab и secukinumab, bimekizumab се прилагат за лечение на тежки активни анкилозиращи спондилити при възрастни, при които не се постига адекватен контрол на заболяването, или които не понасят НСПВл. Infliximab се препоръчва само ако терапията е стартирана с най-евтиния infliximab-съдържащ продукт.

2. Изборът на терапия се основава на дискусия между медицинския специалист и пациента относно приемуществата и недостатъците на наличната терапия. Ако е възможна повече от една терапия, то тогава се избира възможно най-евтината от тях.

3. Ефективността на adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab или infliximab, трябва да се оцени на 12та седмица от началота на терапията. Терапията може да продължи само ако има ясна тенденция за клиничен отговор, изразяващ се в:

a. Редукция на BASDAI индекса с 50% от стойността му преди лечението или с ≥ 2 единици и

b. Редукция с ≥ 2 см на спиналната болкова визулна аналогова скала.

4. Терапия с друг тумор некротизиращ фактор (TNF) – алфа инхибитор се препоръчва при пациенти, които развиват непоносимост, или при които заболяването не се повлиява от първия TNF инхибитор, или при които не се наблюдава по-нататъшен отговор след първоначално проявения.

5. Secukinumab се препоръчва за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит, чието заболяване не се повлиява адекватно то НСПВл или TNF инхибитори.

а. Отговорът към secukinumab трябва да се оцени 16 седмици след началото на терапията и терапията с него може да продължи, само ако има:

i. Редукция на BASDAI индекса с 50% от стойността му преди лечението или с ≥ 2 единици и

ii. Редукция с ≥ 2 см на спиналната болкова визулна аналогова скала (VAS).

6. Ixekizumab е показан за възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит, които не са се повлияли от конвенционалната терапия. Ixekizumab е показан за лечение на възрастни пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които се изразяват в повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или магнитно-резонансно изображение (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

За ixekizumab трябва да се има предвид прекъсване на лечението при пациенти, които не се повлияват след 16 до 20 седмица на лечение. Някои пациенти с първоначален частичен отговор може впоследствие да се подобрят при продължаване на лечението след 20-та седмица.

7. Bimekizumab е хуманизирано IgG1/κ моноклонално антитяло, което селективно се свързва с висок афинитет към цитокини IL-17A, IL-17F и IL-17AF, като блокира взаимодействието им с рецепторния комплекс IL-17RA/IL-17RC. Повишените концентрации на IL-17A и IL-17F участват в патогенезата на няколко имуномедиирани възпалителни заболявания, включително плакатен псориазис, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит. IL-17A и IL-17F действат съвместно и/или синергично с други инфламаторни цитокини за индуциране на възпаление. IL17-F се произвежда в значително количество от клетките на вродения имунитет.
Дозировка и начин на приложение при (nr-axSpA и AS). Препоръчителната доза за възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит е 160 mg (прилагана като 1 подкожна инжекция) на всеки 4 седмици. Ефикасността на Bimekizumab се демонстрира независимо от възраст, пол, раса, продължителност на заболяването, статус на възпалението на изходно ниво, ASDAS на изходно ниво и съпътстващи cDMARDs.
Лекарствена форма: Инжекционен разтвор (инжекция). Разтворът е бистър до леко опалесцентен и, безцветен до бледокафеникаво-жълт на цвят. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 160 mg Bimekizumab в 1 ml.“
Bimekizumab се прилага за лечение на следните диагнози: M45.0; M45.1; M45.2; M45.3; M45.4; M45.5; M45.6; M45.7; M45.8(AS);

Таргет синтетични БМАРЛ – upadacitinib и tofacitnib
Upadacitinib и tofacitinib са показани за лечение на активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.”

1.1.2. В т. VII. „Съвременно лечение на АС“:
1.1.2.1. Част „Нерентгенографски аксиален спондилоартрит“

се изменя така:

„**Нерентгенографски аксиален спондилоартрит**

Secukinumab е показан за лечение на активен нерентгенографски потвърден аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които включват повишен С- реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Secukinumab се прилага за лечение на следните диагнози: M45.0, M45.1, M45.2, M45.3, M45.4, M45.5, M45.6, M45.7, M45.8

Ефикасността и безопасността на **Ixekizumab** са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване с 52-седмичен плацебо-контролиран период (COAST-X) при 303 пациенти на възраст ≥18 години с активен аксиален спондилоартрит в продължение на поне 3 месеца. Пациентите е трябвало да имат обективни признаци на възпаление, индикирани от повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или сакроилиит на магнитно-резонансно изображение (ЯМР), и да нямат окончателни рентгенографски данни за структурни увреждания на сакроилиачните стави. По-високият дял пациенти, лекувани с Ixekizumab 80 mg Q4W, постигат ASAS40 отговор в сравнение с плацебо на 16-та седмица. Отговорите са сходни независимо от съпътстващите терапии. На 16 седмица се отчита значимо клинично подобрение на основните компоненти на критериите за отговор ASAS40 (болки в гръбначния стълб, BASFI, глобална оценка на пациента, скованост), както и на другите показатели за активност на болестта.

Ixekizumab се прилага за лечение на следните диагнози: M45.0, M45.1, M45.2, M45.3, M45.4, M45.5, M45.6, M45.7, M45.8.

Bimekizumab е показан за лечение на възрастни с активен нерадиографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, потвърдени с повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или образно изследване с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които са с неадекватен отговор или с непоносимост към нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).
Общо 5 862 пациенти са лекувани с Bimekizumab в заслепени и отворени клинични проучвания при плакатен псориазис (plaque psoriasis, PSO), псориатичен артрит (psoriatic arthritis, PsA), аксиален спондилоартрит (nr-axSpA и AS) и супуративен

хидраденит (hidradenitis suppurativa, HS), което представлява експозиция от 11 468,6 пациентогодини. От тях над 4 660 пациенти са с експозиция на Bimekizumab поне за една година. Като цяло профилът на безопасност на Bimekizumab остава непроменен при всички показания.

Bimekizumab: M45.0, M45.1, M45.2, M45.3, M45.4, M45.5, M45.6, M45.7, M45.8“

1.1.2.2. Част „IL-17A – блокери“

се изменя така:

„IL-17A – блокери

Secukinumab, който е човешко анти – IL-17A моноклонално антитяло, е одобрен за лечение на анкилозиращ спондилит (AS, рентгенографски потвърден аксиален спондилоартрит) при възрастни, които не са се повлияли достатъчно от конвенционалната терапия. Препоръчителната доза е 150 mg, приложени чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза. Въз основа на клиничния отговор, дозата може да се повиши до 300 mg. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg. Secukinumab е показан за лечение на активен нерентгенографски потвърден аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които включват повишен С-реактивен протеин (CRP) и/или данни от ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) при възрастни, които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Препоръчителната доза е 150 mg, приложени чрез подкожна инжекция, като първоначално се прилага на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза.

Ixekizumab, IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет (< 3 pM) и специфичност към интерлевкин 17A (както IL-17A, така и IL-17A/F), е показан за лечение на анкилозиращ спондилит (рентгенографски аксиален спондилоартрит) при възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит, които не са се повлияли от конвенционалната терапия. Ixekizumab е показан за лечение на нерентгенографски аксиален спондилоартрит при възрастни пациенти с активен нерентгенографски аксиален спондилоартрит с обективни признаци на възпаление, които се изразяват в повишен С- реактивен протеин (CRP) и/или магнитно-резонансно изображение (ЯМР), които са имали недостатъчен отговор към лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС). Препоръчителната доза при аксиален спондилоартрит (рентгенографски и нерентгенографски) е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg на всеки 4 седмици.

Таргет синтетични БМАРЛ:

Upadacitinib е показан за лечение на активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия.
Препоръчителната доза Upadacitinib е 15 mg веднъж дневно.
Ефикасността и безопасността на Upadacitinib 15 mg веднъж дневно са оценени в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване при пациенти на възраст 18 години или повече с активен анкилозиращ спондилит въз основа на Индекса за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) ≥ 4 и резултата за Оценка на пациента на общата болка в гърба (Patient's Assessment of Total Back Pain) ≥ 4. Проучването включва дългосрочно продължение до 2 години.
Лечението с Upadacitinib 15 mg води до подобрения на отделните ASAS компоненти (глобална оценка на пациента на активността на заболяването, оценка на общата болка в гърба, възпаление и функция) и други измерители на активността на заболяването, включително hsCRP, на седмица 14 в сравнение с плацебо. Ефикасността на Upadacitinib 15 mg е доказана независимо от оценените подгрупи, включително пол, изходен BMI, продължителност на симптомите на AS и изходен hsCRP.

Upadacitinib се прилага за лечение на следните диагнози: M45.0, M45.1, M45.2, M45.3, M45.4, M45.5, M45.6, M45.7, M45.8.
Tofacitinib е показан за лечение на възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит (АС) с недостатъчен отговор към конвенционалната терапия. Лечението с Tofacitinib 5 mg филмирани таблетки два пъти дневно и Tofacitinib 11 mg таблетка с удължено освобождаване веднъж дневно може да става с преминаване от едната към другата форма в деня след последната доза от съответния вид таблетка. Препоръчителната доза е една таблетка с удължено освобождаване от 11 mg, прилагана веднъж дневно, която не трябва да се превишава. Не се изисква корекция на дозата, когато се използва в комбинация с MTX. Наблюдаваният профил на безопасност при пациентите с активен АС, лекувани с tofacitinib, е сходен с профила на безопасност, наблюдаван при пациентите с РА, лекувани с tofacitinib. Ефективността на tofacitinib при АС е оценена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, AS-I, с 48-седмично лечение на 269 възрастни пациенти с недостатъчен отговор или непоносимост към най-малко 2 НСПВС. Пациентите, лекувани с Tofacitinib 5 mg два пъти дневно, постигат по-голямо подобрение при ASAS20, и ASAS40 отговорите в сравнение с плацебо на седмица 16. Отговорите се запазват от седмица 16 до седмица 48 при пациентите, получаващи Tofacitinib 5 mg два пъти дневно.
Tofacitinib се прилага за лечение на следните диагнози: M45.0, M45.1, M45.2, M45.3, M45.4, M45.5, M45.6, M45.7, M45.8.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Артрит, свързан с ентезит (enthesitis-related arthritis, ERA)

Secukinumab, самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на възраст на и над 6 години,

при които заболяването има недостатъчно повлияване, или имат непоносимост, към конвенционална терапия.“

1.2. В част „ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ (по МКБ код М07)“:

1.2.1. В т. IV. „Стратегия на терапията“, част „Биологична БМАРл терапия“

се изменя така:

„Биологична БМАРл терапия

1. Etanercept, infliximab и adalimumab, ustekinumab, ixekizumab, certolizumab pegol, secukinumab, guselkumab, risankizumab, bimekizumab се препоръчват за лечение на възрастни с активен и прогресиращ псориатричен артрит при следните критерии:

a. Пациентът е с периферни артрити с ≥ 3 засегнати стави и ≥ 3 оточни стави и

b. Няма адекватен отговор след терапия с поне 2 стандартни БМАРл, приложени като монотерапия или в комбинация.

2. Биологичната БМАРл терапия се прилага съгласно изискванията на Наредба № 4 от 04 март 2009 относно реда за предписване и отпускане на лекарствени средства.

3. Биологичната БМАРл терапия с etanercept, infliximab, adalimumab, ixekizumab, certolizumab pegol трябва да се оцени на 12 седмица от началото на терапията и да се спре при пациенти, при които не се наблюдава адекватен отговор, оценени на базата на PsAR критериите.

a. За адекватен отговор се счита подобряване на поне 2 (задължително един от тях трябва да е joint tenderness or swelling score) от 4 PsAR критерии и липса на влошаване при всичките 4 критерия.

b. Пациенти, при които на 12 седмица се отчита PASI-75 отговор, но по PsAR критериите не се отчита адекватен отговор, то те трябва да бъдат консултирани от дерматолог, за да се реши до колко е подходящо продължаването на терапията, на базата на кожния отговор.

4. Golimumab е алтернатива за лечение на активни и прогресиращи псориатрични артрити при възрастни.

5. Ustekinumab самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD) е била недостатъчна

a. Препоръчваната дозировка на ustekinumab е начална доза от 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза от 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg

b. Лечението с Ustekinumab води до значителни подобрения в измерителите за

активност на заболяването на седмица 24.

6. Secukinumab самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD) е била недостатъчна

a. При пациенти с ПсА и съпътстващ умерено тежък до тежък плакатен псориазис или които не са се повлияли достатъчно от проведената анти-TNFα терапия, препоръчителната доза е 300 mg,

b. При TNF – наивни пациенти и пациенти с лек до умерен псориазис препоръчителната доза е 150 mg. Въз основа на клиничния отговор дозата може да се повиши до 300 mg.

c. При недостатъчен клиничен отговор при лечение на псориатичен артрит и тежък псориазис (при пациенти с телесно тегло над 90 кг) се препоръчва приложението на Secukinumab 300 mg през 14 дни. Всяка доза от 300 mg се прилага като една подкожна иннжекция от 300 mg или като две подкожни инжекции от 150 mg.

d. Клиничния отговор обикновено се постига в рамките на 16 седмици лечение.

7. Ixekizumab

a. Ixekizumab, IgG4 моноклонално антитяло, показан за лечение на умерено тежък до тъжък плакатен псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD).

b. Ефикасността и безопасността на Ixekizumab са доказани независимо от възрастта, пола, расата, продължителността на заболяването, изходното телесно тегло, засягането от псориазис на изходно ниво, изходната стойност на CRP (С-реактивен протеин), изходния DAS28-CRP, съпътстващо приложение на кортикостероиди и предходно лечение с биологично лекарствено средство. Ixekizumab е ефикасен при пациенти, които не са лекувани с биологично средство, които имат експозиция на биологично средство, и такива, които имат неуспех при лечение с биологично средство.

8. Risankizumab

a. Risankizumab е хуманизирано имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонално антитяло, което селективно се свързва с висок афинитет към p19 субединицата на цитокина човешки интерлевкин 23 (IL-23), без да се свързва с интерлевкин 12 (IL-12), и инхибира взаимодействието му с рецепторния комплекс за IL-23. IL- 23 е цитокин, който участва във възпалението и имунните отговори. Чрез блокиране на свързването на IL-23 с неговия рецептор Risankizumab инхибира IL-23-зависимата клетъчна сигнализация и освобождаването на проинфламаторни цитокини.

b. Лечението с Risankizumab води до значимо подобрение на показателите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. За двете проучвания

първичната крайна точка е процентът на участниците, постигнали отговор съгласно Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR), ACR 20 на седмица 24. В двете проучвания процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицираните критерии за отговор при ПсА (PsA Response Criteria, PsARC) на седмица 24, е по-висок при участниците, получаващи Risankizumab, в сравнение с плацебо. В допълнение участниците, получаващи Risankizumab, постигат по-голямо подобрение по отношение на скора за активност на заболяването (28 стави) с използване на CRP (DAS28-CRP) в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренията се поддържат до седмица 52 за PsARC и DAS28-CRP. Лечението с Risankizumab води до подобрения по отношение на отделните компоненти на ACR, на Индекса за инвалидност по въпросника за оценка на здравословното състояние (Health Assessment Questionnaire- Disability Index, HAQ-DI), на резултата при оценка на болката и на стойностите на С-реактивния протеин с висока чувствителност (hsCRP) в сравнение с плацебо.

Лечението с Risankizumab води до статистически значимо подобрение на кожните прояви на псориазис при участници с ПсА. Лечението с Risankizumab води до статистическо значимо подобрение по модифицирания индекс на тежест при псориазис на ноктите (modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI) и 5-точковите резултати по Глобална оценка от лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) при участници с псориазис на ноктите на изходното ниво (67,3%) в KEEPSAKE1. В двете проучвания при участниците, лекувани с Risankizumab, се наблюдават значими подобрения на обобщените скорове за физическия компонент на SF-36 V2 и на скоровете по FACIT- Fatigue на седмица 24 в сравнение с плацебо, като подобренията се поддържат до седмица 52.

9. Guselkumab

a. Guselkumab е изцяло човешки имуноглобулин G1 ламбда (IgλG)1моноклонално антитяло (mAb) към протеина интерлевкин (IL)-23, получено в клетки от яйчници на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология. Guselkumab приложен самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които не са се повлияли достатъчено или са проявили непоносимост към предшестваща терапия с модифициращо болестта антиревматично лекарство (DMARD). Guselkumab е показан за лечение на умерен до тежък псориазис с плаки при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

b. 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.

10. Bimekizumab

Bimekizumab е хуманизирано IgG1/κ моноклонално антитяло, което селективно се свързва с висок афинитет към цитокини IL-17A, IL-17F и IL-17AF, като блокира взаимодействието им с рецепторния комплекс IL-17RA/IL-17RC. Повишените концентрации на IL-17A и IL-

17F участват в патогенезата на няколко имуномедиирани възпалителни заболявания, включително плакатен псориазис, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит. IL-17A и IL-17F действат съвместно и/или синергично с други инфламаторни цитокини за индуциране на възпаление. IL17-F се произвежда в значително количество от клетките на вродения имунитет. Това производство може да е независимо от IL-23. Bimekizumab инхибира провъзпалителните цитокини, което води до овладяване на възпалението на кожата и последващо намаляване на локалното и системно възпаление и в резултат на това до подобрение на клиничните признаци и симптоми, свързани с псориазис, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит. При in vitro модели се вижда, че Bimekizumab инхибира свързаната с псориазис генна експресия, производството на цитокини, миграцията на възпалителни клетки и патологичната остеогенеза 10 в по-голяма степен, отколкото при инхибирането само на IL-17A.

Дозировка и начин на приложение: Препоръчителната доза за възрастни пациенти с активен псориатичен артрит е 160 mg (прилагана като 1 подкожна инжекция от 160 mg) на всеки 4 седмици. При пациенти с псориатичен артрит със съпътстваща умерена до тежка форма на плакатен псориазис, препоръчителната доза е същата както при плакатен псориазис [320 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции по 160 mg всяка) на седмица 0, 4, 8, 12, 16 и на всеки 8 седмици след това]. След 16 седмици се препоръчва редовна оценка на ефикасността и ако не може да бъде поддържан достатъчен клиничен отговор в ставите, може да се обмисли преминаване към 160 mg на всеки 4 седмици.

Ефикасността и безопасността на Bimekizumab са демонстрирани независимо от възраст, пол, раса, телесно тегло на изходно ниво, засегнати области от псориазис на изходно ниво, изходно ниво на CRP, продължителност на заболяването и предишна употреба на cDMARDs. И в двете проучвания (BE OPTIMAL и BE COMPLETE) са наблюдавани подобни отговори при лечение с Bimekizumab, независимо от това дали пациентите са били или не на съпътстващо лечение с cDMARDs, включително MTX.
Bimekizumab се прилага за лечение на следните диагнози: M07.1; M07.2; M07.3 (PsA)”

1.2.2. В т. V. „Лечение на ПсА - аксиална ССАП, периферна ССАП, или ПсА. Лечение до постигане на ремисия/ниска болестна активност“, подточка 2. „Биологични БМАРЛ“, част „Интерлевкин (IL)-17A инхибитори“

се изменя така:

„Интерлевкин (IL)-17A инхибитори

Secukinumab е рекомбинантно изцяло човешко моноклонално антитяло от клас IgG1/κ, насочено селективно към интерлевкин-17A. Получен е от клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO). Секукинумаб действа като се свързва с IL-17A и го неутрализира, инхибирайки взаимодействието му с IL-17 рецептора, който се експресира върху различни видове клетки. В резултат на това секукинумаб подтиска освобождаването на проинфламаторни цитокини, хемокини и медиатори на тъканна увреда и намалява IL-17A-медиираното звено в развитието на автоимунните и възпалителните заболявания.

Лекарствена форма: Secukinumab е под формата на инжекционен разтвор в

предварително напълнена писалка (SensoReady писалка). Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 mg секукинумаб (secukinumab)* в 1 ml.

Secukinumab, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които предшестващата терапия с БМАРЛ е била неадекватна.

Дозировка и начин на приложение: При пациенти с ПсА с умерен до тежък плакатен псориазис или тези, които не са се повлияли адекватно от проведената анти-TNFα терапия, препоръчителната доза е 300 mg, под формата на подкожна инжекция, като първоначално се прилага насищаща доза на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза. Всяка доза от 300 mg се прилага като две подкожни инжекции от 150 mg.

При останалите пациенти препоръчителната доза е 150 mg, приложена като първоначално се прилага насищаща доза на седмица 0, 1, 2, 3 и 4, а впоследствие като ежемесечна поддържаща доза. Въз основа на клиничния отговор дозата може да се повиши до 300 mg.

Клинична ефикасност: Лечението със Secukinumab води до:

- значимо подобрение на показателите за активност на заболяването спрямо плацебо на седмица 24.
- започва да действа на седмица 2.
- статистически значима разлика в ACR 20 спрямо плацебо се постига на седмица 3.
- инхибира рентгенографската прогресията на структурните увреждания до 2-та година,
- подобрява физическата функция на пациентите
- значимо подобрява свързаното със здравето качество на живот
- води до обратно развитие на дактилита и енетезита

Както при пациентите, при които не е провеждана анти-TNFα терапия, така и пациентите с незадоволителен отговор към анти-TNFα терапия, лекувани със Secukinumab се наблюдава значително по-висок дял на постигнат терапевтичен отговор оценен с критериите ACR 20 спрямо плацебо на седмица 24, като при непровеждалите анти-TNFα терапия се наблюдава малко по-висок процент на постигнат терапевтичен отговор.

Secukinumab превъзхожда плацебо на седмица 16 при псориазис на ноктите. Установено е значително подобрение спрямо изходното ниво в Индекса, оценяващ тежестта на псориазиса по ноктите - Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI %) при пациенти с умерен до тежък плакатен псориазис със засягане на ноктите. MAXIMISE е първото рандомизирано клинично изпитване, оценяващо ефекта на биологично лечение при пациенти с ПсА аксиално засягане. Secukinumab 300 и 150 mg осигурява бърз и значим ASAS20 отговор на седмица 12 спрямо плацебо.

Употреба при специални популации: Липсват фармакокинетични данни при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Имуногенност: В клиничните изпитвания при псориазис, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит, по-малко от 1% от болните лекувани с Secukinumab образуват антитела към секукинумаб в рамките на 52-седмичния период на лечение.

Необходимо е повишено внимание при назначаване на Secukinumab при пациенти с хронични и рецидивиращи инфекции, пациенти с чувствителност към латекс.

Противопоказания:

Бременост, кърмене, активна туберкулоза, реакции на свръхчувствителност, обострена хронична инфекция.

При болни с латентна туберкулоза трябва да се обмисли провеждането на

противотуберкулозна терапия преди започване на лечението с Secukinumab.

Secukinumab се прилага за лечение на следните диагнози: M07.1, M07.2, M07.3.

Ювенилен псориатичен артрит (ЮПсА)

Secukinumab, самостоятелно или в комбинация с метотрексат (MTX), е показан за лечение на активен ювенилен псориатичен артрит при пациенти на възраст на и над 6 години, при които заболяването има недостатъчно повлияване, или имат непоносимост, към конвенционална терапия.

Ixekizumab, IgG4 моноклонално антитяло, показан за лечение на умерено тежък до тъжък плакатен псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия. Самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD).

Дозировка: Препоръчителната доза при плакатен псориазис е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на седмица 2, 4, 6, 8, 10 и 12, след което поддържаща доза 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица. При псориатичен артрит, препоръчителната доза е 160 mg като подкожна инжекция (две инжекции по 80 mg) на седмица 0, последвана от 80 mg (една инжекция) на всяка 4-та седмица след това. За пациентите с псориатичен артрит и съпътстващ умерено тежък до тежък плакатен псориазис препоръчителната схема на прилагане е същата както за плакатен псориазис.

Рентгенографската прогресия на увреждането на ставите се потиска от Ixekizumab на 24-та седмица и процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите (определено като промяна от изходното ниво в mTSS $\leq$0,5) от рандомизацията до 24-тата седмица е 94,8% за лекуваните с Ixekizumab Q2W ($p<0,001$), 89,0% за лекуваните с иксекизумаб Q4W ($p=0,026$), 95,8% за лекуваните с адалимумаб ($p<0,001$), всички сравнени с 77,4% за получавалите плацебо. Процентът на пациентите без рентгенографска прогресия на увреждането на ставите от рандомизацията до 52-та седмица е 90,9% за плацебо/ Ixekizumab Q4W, 85,6% за Ixekizumab Q4W/Ixekizumab Q4W и 89,4% за адалимумаб/ Ixekizumab Q4W.

Ixekizumab превъзхожда ADA по отношение на първичната цел на изпитването (SPIRIT- H2H): едновременно постигане на ACR 50 и PASI 100 отговор на седмица 24. Ixekizumab показва също така неинфериорност към ADA по ACR 50 и превъзходство по PASI 100 на седмица 24, които са основните вторични крайни точки в изпитването (включено в КХП).

Лечението с Ixekizumab намалява еритема, уплътняването и десквамацията, които присъстват в лезиите на плакатен псориазис.

Ixekizumab се прилага за лечение на следните диагнози: M07.1, M07.2, M07.3.

Bimekizumab е хуманизирано IgG1/κ моноклонално антитяло, което селективно се свързва с висок афинитет към цитокини IL-17A, IL-17F и IL-17AF, като блокира взаимодействието им с рецепторния комплекс IL-17RA/IL-17RC. Повишените концентрации на IL-17A и IL-17F участват в патогенезата на няколко имуномедиирани възпалителни заболявания, включително плакатен псориазис, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит. IL-17A и IL-17F действат съвместно и/или синергично с други инфламаторни цитокини за индуциране на възпаление. IL17-F се произвежда в значително

количество от клетките на вродения имунитет. Това производство може да е независимо от IL-23. Bimekizumab инхибира провъзпалителните цитокини, което води до овладяване на възпалението на кожата и последващо намаляване на локалното и системно възпаление и в резултат на това до подобрение на клиничните признаци и симптоми, свързани с псориазис, псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит. При in vitro модели се вижда, че Bimekizumab инхибира свързаната с псориазис генна експресия, производството на цитокини, миграцията на възпалителни клетки и патологичната остеогенеза 10 в по-голяма степен, отколкото при инхибирането само на IL-17A.

Дозировка и начин на приложение: Препоръчителната доза за възрастни пациенти с активен псориатичен артрит е 160 mg (прилагана като 1 подкожна инжекция от 160 mg) на всеки 4 седмици. При пациенти с псориатичен артрит със съпътстваща умерена до тежка форма на плакатен псориазис, препоръчителната доза е същата както при плакатен псориазис [320 mg (прилагана като 2 подкожни инжекции по 160 mg всяка) на седмица 0, 4, 8, 12, 16 и на всеки 8 седмици след това]. След 16 седмици се препоръчва редовна оценка на ефикасността и ако не може да бъде поддържан достатъчен клиничен отговор в ставите, може да се обмисли преминаване към 160 mg на всеки 4 седмици.

Ефикасността и безопасността на Bimekizumab са демонстрирани независимо от възраст, пол, раса, телесно тегло на изходно ниво, засегнати области от псориазис на изходно ниво, изходно ниво на CRP, продължителност на заболяването и предишна употреба на cDMARDs. И в двете проучвания (BE OPTIMAL и BE COMPLETE) са наблюдавани подобни отговори при лечение с Bimekizumab, независимо от това дали пациентите са били или не на съпътстващо лечение с cDMARDs, включително MTX.

Bimekizumab се прилага за лечение на следните диагнози: M07.1; M07.2; M07.3 (PsA).“

Заключителна разпоредба

§2. Наредбата е приета с Решение на Националния съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти, прието съгласно протокол № …… от ……. г.

ДОЦ. СИЛВИЯ ТЕРЕЗОВА

ПРЕДСЕДАТЕЛ