



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MARALIXIBATUM

INDICAȚIA: *tratamentul pruritului colestatic la pacienți cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste*

Data depunerii dosarului

19.04.2023

Număr dosar

12314

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MARALIXIBATUM

1.2. DC: Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală

1.3. Cod ATC: A05AX04

1.4. Data eliberării APP: 09.12.2022

1.5. Deținătorul APP: MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL B.V. - Olanda

1.6. Tip DCI: orfană

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

Forma farmaceutică	soluție orală
Concentrație	9,5 mg/ml
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Flacon PET de 30 ml + 1 seringă pentru administrare ORALĂ de 0,5 ml + 1 seringă pentru administrare ORALĂ de 1 ml + 1 seringă pentru administrare ORALĂ de 3 ml

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Livmarli:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	198663,23 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6.622,10 lei/ml

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Livmarli (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Livmarli este indicat pentru tratamentul pruritului colestatic la pacienți cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste.	Doza țintă recomandată este de 380 μ g/kg o dată pe zi. Doza inițială este de 190 μ g/kg o dată pe zi și trebuie crescută până la 380 μ g/kg o dată pe zi după o săptămână. În Tabelul 1 sunt prezentate dozele de soluție în ml care trebuie administrate pentru fiecare interval de greutate. În caz de toleranță slabă, poate fi avută în vedere reducerea dozei de la 380 μ g/kg și zi la 190 μ g/kg și zi sau întreruperea tratamentului. Se poate încerca din nou creșterea dozei, în funcție de toleranță. Doza maximă zilnică recomandată la pacienții cu greutatea peste 70 kg este 3 ml (28,5 mg).	N.A.

Tabelul 1: Volumul individual al dozei în funcție de greutatea pacientului

Greutatea Pacientului (kg)	Zilele 1-7 (190 µg/kg o dată pe zi)		Din ziua 8 și după (380 µg/kg o dată pe zi)	
	Volum o dată pe zi (ml)	Dimensiunea seringii pentru administrare orală (ml)	Volum o dată pe zi (ml)	Dimensiunea seringii pentru administrare orală (ml)
5-6	0,1	0,5	0,2	0,5
7-9	0,15		0,3	
10-12	0,2		0,45	
13-15	0,3		0,6	1
16-19	0,35		0,7	
20-24	0,45		0,9	
25-29	0,5		1	
30-34	0,6	1	1,25	3
35-39	0,7		1,5	
40-49	0,9		1,75	
50-59	1		2,25	
60-69	1,25		2,5	
70 sau peste	1,5	3	3	

Trebuie avut în vedere un tratament alternativ la pacienții la care nu poate fi stabilit niciun beneficiu al tratamentului după 3 luni de tratament zilnic continuu cu maralixibat.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Maralixibatul nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită hemodializă. Cu toate acestea, datorită concentrațiilor plasmatice minime și excreției renale neglijabile, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți

Insuficiență hepatică

Maralixibatul nu a fost studiat suficient la pacienții cu insuficiență hepatică. Datorită absorbției minime, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal sau cu evoluție către decompensare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Livmarli la sugari cu vârsta sub 2 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA SINDROMUL ALAGILLE (SALG)

Sindromul Alagille (ALGS), cunoscut și sub denumirea de displazie arteriohepatică, este o tulburare multisistem cauzată de defecte ale componentelor căii de semnalizare Notch, cel mai frecvent din cauza mutației în JAG1 (ALGS tip 1), dar într-o proporție mică de cazuri mutație în NOTCH2 (ALGS tip 2). Principalele caracteristici clinice și patologice sunt colestaza cronică datorată deficitului de căi biliare intrahepatice, stenozei arterei pulmonare periferice, anomalii minore de segmentare vertebrală, facies caracteristic, anomalii ale embriotonului posterior/segmentului anterior, retinopatie pigmentară și rinichi displazici(2).

Sindromul Alagille (ALGS; OMIM 118450) este o tulburare autozomal dominantă multisistem cauzată de defectele căii de semnalizare Notch și poate afecta ficatul, inima, scheletul, ochii, rinichii și sistemul nervos central și pot exista trăsături faciale caracteristice.

Prevalența patologiei este de 1/70,000 conform(3), iar COMP a acceptat estimarea de 0,3 la 10.000 propusa de sponsor pentru desemnarea de medicament orfan(4).

În majoritatea cazurilor, persoanele cu SALG prezintă în copilărie coleastăză (hiperbilirubinemie conjugată cu glutaminetranferaza ridicată, acizi biliari serici crescuți, colesterol, trigliceride crescute), care se manifestă prin icter, prurit intens, xantoame și eșecul de a se dezvolta din cauza malabsorbției grăsimilor.

Manifestările cardiace apar la 90%–97% dintre indivizii cu SALG, stenoza de arteră pulmonară fiind cea mai frecventă manifestare (60-67%). Cel mai comun defect cardiac complex este tetralogia Fallot, care este observată la 7%-16% dintre indivizi. Alte malformații cardiace includ defectul septului ventricular, defectul septului atrial, stenoza aortică și coarctatia aorta (în ordinea frecvenței descrescătoare).

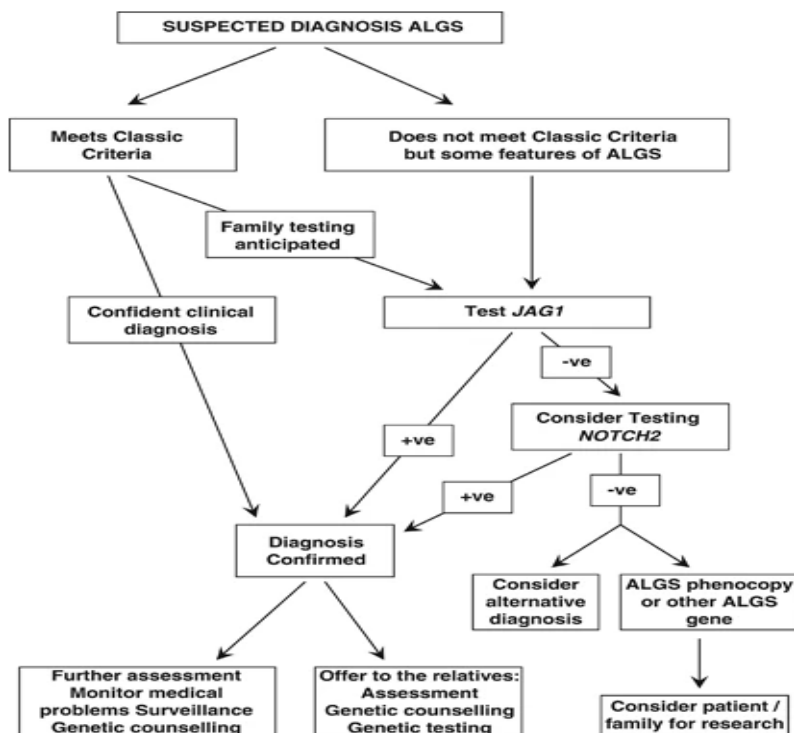
Trăsăturile faciale tipice sunt prezente aproape universal în SALG datorită mutațiilor JAG1. Trăsăturile faciale tipice nu par să fie la fel de răspândite la persoanele purtătoare a mutației NOTCH2.

Diagnosticul se bazează pe tabloul clinic și biopsia hepatică care evidențiază coleastăză cronică și deficitul de căi biliare interlobulare. Imagistica (ecografia abdominală, colangiografie) ajută la identificarea anatomiei biliare. Trebuie efectuat screening pentru anomalii oftalmice, scheletice, vasculare și endocrine (tiroide). Secvențierea ADN-ului poate confirma diagnosticul.

Diagnosticale diferențiale includ atrezia biliară, fibroza hepatică congenitală, fibroza chistică, icterul neonatal, boala polichistică de rinichi, coleastăza intrahepatică familială progresivă și tirozinemia.

Diagnosticul și managementul SAGL, este prezentat în Figura 1 (2).

Figura nr. 1- Diagrama de flux a investigațiilor genetice și a managementului pentru pacienții suspecți de ALGS.





Tratamentul este nespecific și include diete bogate în carbohidrați și trigliceride cu lanț mediu mare și suplimente cu vitamine. Pruritul poate fi redus de colestiramină sau rifampicină. Transplantul hepatic poate fi necesar pentru pacienții cu boală refractară. Procedurile cardiace sau vasculare pot fi necesare pentru leziuni simptomatice semnificative. Livmarli este unicul medicament recomandat pentru pruritul colestatic la pacienții cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste.

Afecțiunea este debilitantă cronic și pune viața în pericol din cauza colestazei cronice, deficitului de căi biliare intrahepatice, progresând spre hipertensiune portală și insuficiență hepatică. Pruritul (mâncărime) este raportat ca cel mai deranjant simptom al SALG la toate vârstele de către pacienți și îngrijitori (Kamath et al. 2018), care este dificil de tratat, duce la mutilare cutanată, tulburări de dispoziție, perturbare a somnului și a performanței școlare și are un impact negativ asupra sănătății fizice și psihosociale (Elisofon et al. 2010 ; Kamath et al. 2018), precum și calitatea generală a vieții (Abetz-Webb și colab. 2014).

Un procent de 21% până la 31% dintre pacienți necesită transplant de ficat în timpul copilăriei, inclusiv aproximativ 50% dintre cei diagnosticați în copilărie. Disfuncția cardiacă apare și din cauza defectelor cardiace care sunt raportate la mai mult de 90% dintre pacienți și includ stenoza pulmonară periferică (60-67%), tetralogia Fallot (7-16%), defectul septului ventricular, defectul septului atrial, stenoza aortică și coarctația aortei. Asociate cu defectele cardiace sunt anomaliile vasculare care, atunci când sunt prezente, sunt adesea asociate cu anomalii neurovasculare, cum ar fi aneurismele, sindromul Moyamoya, anomalii ale arterelor cerebrale, anomalii reno-vasculare și sindromul aortei medii.

Pot apărea și sângerări intracraniene. Implicarea suplimentară a altor sisteme/organe contribuie la natura debilitantă cronică a bolii, inclusiv vertebrele fluturului, embriotoxonul posterior și/sau anomaliile segmentului anterior al ochilor, retinopatia pigmentară și rinichiul displazic.

Când sunt prezente insuficiență hepatică și/sau leziuni cardiace, riscul de mortalitate este crescut cu o mortalitate raportată este de aproximativ 10%. Într-o analiză retrospectivă a 1.154 de copii din 25 de țări cu Diagnosticul SALG confirmat clinic și/sau genetic, supraviețuirea la 18 ani a fost de 88,6% (Vandriel și colab.2020). Mortalitatea este ridicată la vârste foarte fragede din cauza malformațiilor cardiace severe concomitente.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 9.12.2022, Comisia Europeană, a acordat statutul de medicament orfan pentru DCI MARALIXIBATUM, denumire comercială LIVMARLI , conform EU/3/13/1214

COMP a avut în vedere următoarele:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera medicamentelor orfane.



- prevalența sindromului Alagille a fost estimată sub 5 din 10.000 și sa concluzionat că este de 0,3 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;

- afecțiunea pune viața în pericol și este cronic debilită din cauza pruritului sever, colestazei, indieficienței hepatice și defecte cardiace congenitale. Speranța de viață este în majoritatea cazurilor în jur de 20 de ani și decesul este asociat cu anomalii ale vaselor de sânge, insuficiență cardiacă și boală hepatică în stadiu terminal;

- nu există, în prezent, nicio metodă satisfăcătoare pentru tratamentul sindromului Alagille care să fi fost autorizată în Uniunea Europeană pentru pacienții cu aceasta afecțiune.

Și a concluzionat ca Livmarli, clorură de Maralixibat, indicat pentru tratamentul sindromului Alagille (EU/3/13/1214) rămâne inclus în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane.

4. LOCUL LIVMARLI ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL ALAGILLE (SALG)

Maralixibatul este un inhibitor cu absorbție minimă, selectiv, reversibil, puternic al transportorului de acizi biliari ileali (TABI), care acționează la nivel local în ileul distal în sensul reducerii recaptării acizilor biliari și creșterii clearance-ului acestora prin colon, reducând concentrația serică de acizi biliari.

Eficacitatea maralixibatului la pacienți cu SALG a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic cu durata de 48 săptămâni care a inclus o perioadă preliminară în regim deschis, cu durata de 18 săptămâni, în care s-a administrat substanța activă, o perioadă de retragere în regim dublu-orb, randomizată, cu durata de 4 săptămâni, și o perioadă de extensie în regim deschis, pe termen lung.

Au fost înrolați 31 pacienți copii și adolescenți cu SALG însoțit de colestază și prurit, la 90,3% dintre aceștia se administra cel puțin un medicament pentru tratarea pruritului la includerea în studiu (la 74,2%, respectiv 80,6% dintre pacienți se administra rifampicină, respectiv acid ursodezoxicolic). Utilizarea concomitentă a acestor medicamente a fost permisă pe parcursul studiului, însă ajustarea dozelor a fost interzisă în primele 22 săptămâni. Toți pacienții aveau SALG cauzat de mutația JAGGED1.

Criteriile de excludere au inclus întreruperea chirurgicală a circulației enterohepatice, orice afecțiune, în antecedente sau în prezent, cunoscută că ar interfera cu absorbția, distribuția, metabolizarea sau excreția medicamentelor, incluzând metabolizarea sărurilor biliare în intestin și diareea cronică ce necesită administrare intravenoasă de lichide sau intervenție nutrițională.

După o perioadă inițială de creștere a dozei, cu durata de 5 săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament în regim deschis cu maralixibat 380 μg/kg o dată pe zi timp de 13 săptămâni; la 2 pacienți tratamentul a fost oprit în timpul acestei prime perioade de tratament preliminar în regim deschis, cu durata de 18 săptămâni. Cei 29 pacienți care au finalizat faza preliminară în regim deschis au fost randomizați apoi fie pentru a continua tratamentul cu maralixibat, fie pentru a li se administra placebo echivalent (n = 16 placebo, n = 13 maralixibat) în timpul perioadei

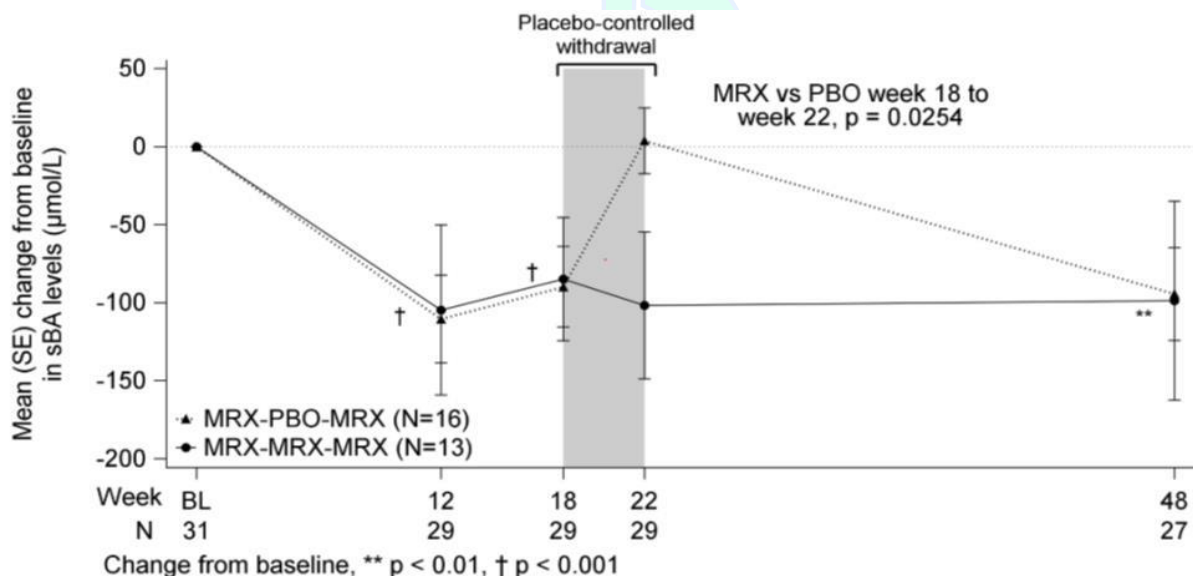
de retragere în regim dublu-orb, randomizate, cu durată de 4 săptămâni, în săptămânile 19-22. Toți cei 29 pacienți au finalizat perioada de retragere în regim orb, randomizată; ulterior, tuturor pacienților li s-a administrat maralixibat în regim deschis în doză de 380 μg/kg o dată pe zi timp de până la 48 săptămâni. Pacienții care au efectuat conversia de la placebo au fost supuși unui program de creștere a dozei similar programului inițial de creștere a dozei.

Pacienții randomizați aveau o vârstă mediană de 5 ani (interval: 1-15 ani), iar 66% erau de sex masculin. Mediile (abatere standard [AS]) parametrilor testelor hepatice la momentul inițial au fost următoarele: concentrațiile serice de acizi biliari (sBA) 280 (213) μmol/l, aspartataminotransferaza (AST) 158 (68) U/l, alaninaminotransferaza (ALT) 179 (112) U/l, gama-glutamilttransferaza (GGT) 498 (399) U/l și bilirubina totală (TB) 5,6 (5,4) mg/dl.

Efecte asupra valorii Acizi biliari serici (sBA)

S-a observat o reducere medie semnificativă din punct de vedere statistic (AS) a valorii sBA față de momentul inițial de 88 (120) și 96 (166,6) μmol/l în săptămâna 18 și în săptămâna 48 atunci când pacienților li s-a administrat maralixibat. La finalul perioadei controlate cu placebo s-a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic a mediilor celor mai mici pătrate (ES) între maralixibat și placebo în ceea ce privește modificarea sBA din săptămâna 18 până în săptămâna 22 (-114 [48,0] μmol/l; p = 0,025). În momentul în care grupul cu placebo a reluat tratamentul cu maralixibat la finalul perioadei de retragere, valorile sBA s-au redus la cele observate anterior în timpul tratamentului cu maralixibat (vezi Figura 2).

Figura 2: Modificare medie (± ES) a sBA față de momentul inițial sBA, până în săptămâna 48, toți pacienții



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = eroare standard; MI = momentul inițial

Efecte asupra pruritului

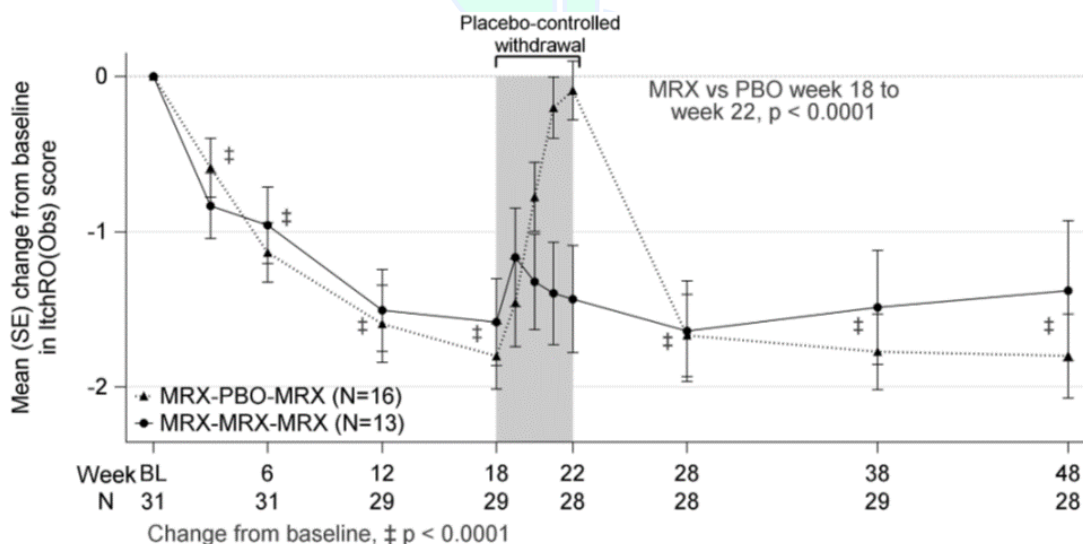
A fost evaluată severitatea pruritului la întreaga populație (n = 31), măsurată prin scorul Observatorului rezultatului raportat privind pruritul [Itch Reported Outcome Observer (ItchRO[Obs])]. Scorul ItchRO este o scală

validată, de la 0 la 4, la care răspund aparținătorii (0 = deloc până la 4 = foarte sever), în care s-a demonstrat că modificările $\geq 1,0$ au semnificație clinică. Au fost măsurate modificările privind severitatea pruritului între participanții cărora li s-a administrat maralixibat și cei cărora li s-a administrat placebo în perioada de retragere randomizată și modificările de la momentul inițial până în săptămâna 18 și săptămâna 48. Scorul ItchRO (Obs) mediu la momentul inițial a fost 2,9.

Pacienții cărora li s-a administrat maralixibat au demonstrat o modificare semnificativă din punct de vedere clinic și reduceri semnificative din punct de vedere statistic ale scorului ItchRO(Obs) cu -1,7 și -1,6 puncte față de momentul inițial în săptămâna 18, respectiv săptămâna 48.

În perioada randomizată, controlată cu placebo, la pacienții cărora li s-a administrat maralixibat s-a menținut reducerea pruritului, iar cei din grupul cu placebo au revenit la scorurile inițiale ale pruritului. Diferența dintre maralixibat și placebo din punctul de vedere al mediei celor mai mici pătrate (ES) în ceea ce privește modificarea pruritului din săptămâna 18 până în săptămâna 22 (-1,5 [0,3]; Î 95%: -2,1 până la -0,8; $p < 0,0001$; vezi Figura 3) a fost semnificativă statistic. După reluarea administrării de maralixibat, pacienții din grupul cu placebo au redobândit ameliorarea pruritului până în săptămâna 28. Pacienții cărora li s-a administrat maralixibat au demonstrat o reducere susținută a pruritului până la 48 săptămâni.

Figura 3: Modificarea medie a scorului de severitate ItchRO(Obs) săptămânal înregistrat dimineța, față de momentul inițial, în funcție de grupul de tratament randomizat, în timp, până în săptămâna 48, toți pacienții



MRX = maralixibat; PBO = placebo; ES = eroare standard; MI = momentul inițial

S-au observat îmbunătățiri ale gradului variabil de severitate a colesterolului și xantomului în timpul tratamentului cu maralixibat.

Se anticipează că mecanismul de acțiune al maralixibatului în sensul prevenirii reabsorbției de acizi biliari este similar la toate grupurile de vârstă.

Dovezile privind eficacitatea la pacienții cu vârsta sub 12 luni cu SALG sunt limitate. În cadrul unui studiu în regim deschis, cu un singur grup de tratament, efectuat la 8 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 luni, cu SALG, modificarea pruritului evaluată prin Scala de scărpinare aplicată de clinician (unde 0=deloc și 4=mutilare cutanată, hemoragie și cicatrice evidente) în săptămâna 13 a fost în medie (AS; mediană; interval) -0,2 (1,91; -1,0; -3,0 până la 3,0), iar a valorii sBA medii (AS; mediană; interval) -88,91 $\mu\text{mol/l}$ (113,348; -53,65; -306,1 până la 14,4). Doi pacienți au prezentat o ameliorare atât în ceea ce privește pruritul, cât și valoarea sBA.

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al deținătorului de autorizației de punere pe piață MIRUM PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL B.V. – Olanda, a solicitat în dosarul cu documentația Livmarli transmis pentru evaluare, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

La dosarul depus nu a fost inclus niciunul din documentele enumerate :

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70



2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:

- a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;
- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

0

TOTAL PUNCTAJ

70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI MARALIXIBATUM** pentru indicația: *“tratamentul pruritului colestatic la pacienți cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste”*, întrunește punctajul de includere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI MARALIXIBATUM** pentru indicația: *“tratamentul pruritului colestatic la pacienți cu sindrom Alagille (SALG) cu vârsta de 2 luni și peste”*

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency**. Summary of Product Characteristics Livmarli 9,5 mg/ml soluție orală, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157608/anx_157608_ro.pdf, accesat iul. 2023];
2. **Turnpenny PD, Ellard S**. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012 Mar;20(3):251-7. doi: 10.1038/ejhg.2011.181. Epub 2011 21 septembrie. PMID: 21934706
3. **Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs** - Alagille syndrome, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=253&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Alagille-syndrome-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Alagille-syndrome&title=Alagille%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=253&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Alagille-syndrome-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Alagille-syndrome&title=Alagille%20syndrome&search=Disease_Search_Simple) accesat iul 2023;
4. **European Medicines Agency**. Livmarli EPAR, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/livmarli>, accesat iul. 2023;
5. **D Alagille, A Estrada, M Hadchouel, M Gautier, M Odièvre, J P Dommergues** Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases PMID: 3806290 DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80153-1
6. **Ayoub MD, Kamath BM**. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. Clin Liver Dis. 2022 Aug;26(3):355-370. doi: 10.1016/j.cld.2022.03.002. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35868679
7. **Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM**. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021 Nov;41(4):525-537. doi: 10.1055/s-0041-1730951. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34215014
8. **ORDIN Nr. 861/2014** “pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.

Raport finalizat în data de: 30.08.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

