



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TOFACITINIB

INDICAȚIE: *în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD)*

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată

Data depunerii dosarului

21.03.2023

Numărul dosarului

9045

PUNCTAJ: 42

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOFACITINIB

1.2. DC: XELJANZ 1 mg/ml soluție orală; XELJANZ 5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AA29

1.4 Data eliberării APP: 22 MARTIE 2017

1.5. Deținătorul de APP: PFIZER EUROPE MA EEIG - BELGIA

1.6. Tip DCI: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Soluție orală	Comprimat filmat
Concentrație	1 mg/ml soluție orală Fiecare ml de soluție orală conține tofacitinib	5 mg
Calea de administrare	Orală	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu flacon din PEID de culoare albă x 240 ml soluție orală și o seringă de dozare orală de 5 ml (cu gradație de 3,2 ml, 4 ml, 5 ml)	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022 actualizat la data de 17.07.2023:

Mărimea ambalajului	Cutie cu flacon din PEID de culoare albă x 240 ml soluție orală și o seringă de dozare orală de 5 ml (cu gradație de 3,2 ml, 4 ml, 5 ml)	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film.
Concentrație	1 mg/ml	5 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	3167,23 RON	3007,65
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	3167,23 RON	53,71

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu



vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD).

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care tofacitinib este indicat.

Tofacitinib poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu MTX. Nu este necesară ajustarea dozei când se utilizează în asociere cu MTX.

Doza pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste se stabilește în funcție de următoarele categorii de greutate corporală:

Greutate corporală (kg)	Regimul de dozare
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi
20 - < 40	4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi
≥ 40	5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimat filmat) de două ori pe zi

Pacienții cu greutate corporală ≥ 40 kg, cărora li se administrează tofacitinib 5 ml soluție orală de două ori pe zi pot fi trecuți la tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi. Tratamentul pacienților cu greutatea corporală <40 kg nu poate fi schimbat de la soluția orală de tofacitinib.

Datele disponibile sugerează că ameliorarea clinică este observată în decurs de 18 săptămâni de la inițierea tratamentului cu tofacitinib. Continuarea tratamentului trebuie reconsiderată cu atenție la un pacient care nu prezintă nicio ameliorare clinică în acest interval de timp.

Tratamentul cu tofacitinib trebuie întrerupt dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, până când infecția este controlată. Întreruperea temporară a dozei poate fi necesară pentru gestionarea modificărilor testelor de laborator legate de doză, inclusiv limfopenie, neutropenie și anemie; recomandările pentru întreruperea temporară a dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului, sunt efectuate conform severității modificărilor testelor de laborator.

Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu un număr absolut de limfocite (NAL) mai mic de 750 celule/mm³. Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții copii și adolescenți cu hemoglobină mai mică de 10 g/dl.

Mod de administrare

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Tofacitinib soluție orală trebuie administrată folosind adaptorul pentru flacon inclus, care se fixează prin apăsare și seringă pentru dozare orală.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficiența tofacitinib soluție orală nu au fost stabilite la vârstnici.

Insuficiență hepatică

Este necesară ajustarea dozei conform recomandărilor din RCP. Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă

Insuficiență renală

Este necesară ajustarea dozei conform recomandărilor din RCP. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta mai mică de 2 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - Tofacitinib trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate la pacienții: cu vârsta de 65 de ani și peste; cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (cum sunt fumătorii actuali sau cei care au fumat o perioadă îndelungată în trecut); cu factori de risc pentru afecțiuni maligne (de exemplu, afecțiuni maligne curențe sau antecedente de afecțiuni maligne).

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, SC Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Tofacitinib și DC XELJANZ 1 mg/ml soluție orală, pentru indicația terapeutică „*Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD). Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, ale OMS 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi*”.

Artrita idiopatică juvenilă

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni, care cuprinde toate formele de artrită ce debutează înainte de vârsta de 16 ani și persistă mai mult de 6 săptămâni. AIJ este cea mai frecventă boală reumatică cronică a copilăriei și o cauză principală a deficitului funcțional pe termen scurt și lung. Incidența și

prevalența variază de la 2-20 și respectiv de la 16-150 la 100000 de locuitori. Se disting:

Artrita sistemică juvenilă (sAIJ), cu o distribuție egală pe sexe, nu are o preferință pentru vârsta de debut. Este caracterizată prin artrită însoțită sau precedată de febră cotidiană documentată, cu o durată de cel puțin 2 săptămâni, plus cel puțin una dintre următoarele:

- Erupecie eritematoasă, roz somon, evanescentă, ce însoțește de obicei febra;
- Limfadenopatie simetrică generalizată;
- Hepato- și splenomegalie;
- Serozită (pericardită, revărsat pleural, rar peritonită).

Pacienții cu artrită sistemică juvenilă pot dezvolta o complicație amenințătoare de viață, sindromul de activare macrofagică (SAM); acesta poate să apară la 5-8% dintre pacienți și se caracterizează prin debut brusc al febrei susținute, pancitopenie, hepatomegalie, insuficiență hepatică, coagulopatie cu manifestări hemoragice și simptome neurologice, iar biologic transaminaze, trigliceride și feritină semnificativ crescute. SAM este o afecțiune severă cu o evoluție potențial fatală, astfel încât recunoașterea rapidă a manifestărilor clinice și de laborator, precum și intervenția terapeutică imediată sunt imperative. Abordarea terapeutică convențională este reprezentată de administrarea corticoterapiei (pulsaterapie cu metilprednisolon intravenos) în asociere cu ciclosporină și de terapiile biologice disponibile.

Oligoartrita juvenilă reprezintă 50-80% din AIJ. Afectează 4 sau mai puține articulații în primele 6 luni de boală. Clasificarea ILAR distinge 2 subseturi suplimentare:

- *Persistentă*, dacă artrita rămâne limitată la 4 sau mai puține articulații în evoluția bolii;
- *Extensivă*, dacă artrita se răspândește la mai mult de 4 articulații după primele 6 luni de boală.

Majoritatea acestor cazuri evoluează cu debut precoce al bolii (înainte de vârsta de 6 ani) și predilecție pentru sexul feminin. Principala complicație este afectarea oculară, reprezentată de uveita anterioară cronică non-granulomatoasă, care poate cauza pierderea acuității vizuale.

Poliartrita juvenilă cu factor reumatoid (FR) negativ reprezintă artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de boală, în absența FR și se poate manifesta sub forma a cel puțin 3 fenotipuri diferite:

- Primul, asemănător cu oligoartrita cu debut precoce, cu excepția numărului de articulații afectate în primele 6 luni de boală și se caracterizează prin artrită asimetrică, vârstă tânără la debut, predominanță feminină, prezența anticorpilor antinucleari frecventă, risc crescut de iridociclită și asociere cu HLA-DRB1*0801;
- Al 2-lea subtip se aseamănă cu artrita reumatoidă seronegativă la adulți, debut tardiv și absența anticorpilor antinucleari;
- Al 3-lea subtip este cunoscut sub numele de „sinovită uscată” și asociază tumefacție articulară discretă însoțită de rigiditate importantă și contractură în flexie. Acest subset asociază frecvent răspuns slab la

tratament și caracter distructiv.

Poliartrita juvenilă cu factor reumatoid (FR) pozitiv reprezintă artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție, cu prezența FR de tip Ig M la cel puțin două determinări la 3 luni distanță. Se observă mai ales la fete la vârsta adolescenței. Manifestările extraarticulare severe sunt foarte rare și includ regurgitarea aortică severă care necesită înlocuirea valvei aortice.

Artrita asociată entezitei reprezintă 5-10% din cazurile de AIJ; este o spondilartrită nediferențiată ce evoluează pe teren HLA-B27 pozitiv, cu FR și anticorpi antinucleari negativi. Afectează mai ales băieții cu vârsta peste 6 ani, caracterizându-se prin asocierea entezitei cu artrita. Sacroiliita poate fi prezentă, în unele cazuri boala progresând către tabloul clinic al spondilitei anchilozante.

Artrita psoriazică juvenilă reprezintă coexistența artritei și a erupției psoriazice (psoriazis vulgar); când erupția lipsește, artrita se asociază cu oricare două din următoarele:

- Istoric familial de psoriazis la o rudă de gradul întâi
- Dactilita (adpect de deget „în cârnat”)
- Pitting unghial sau onicoliză.

Artrita nediferențiată reprezintă 10-15% din cazurile de AIJ și include pacienții care nu îndeplinesc criteriile pentru nicio categorie sau care îndeplinesc criteriile pentru mai mult de o categorie.

Clasificarea actuală a AIJ a fost realizată de grupul de lucru pediatric din cadrul Ligii Internaționale a Asociațiilor de Reumatologie, introducându-se unificarea termenului de AIJ și împărțirea în 7 categorii de boală (Artrita sistemică, Oligoartrita (persistentă și extensivă), Poliartrita cu FR pozitiv, Poliartrita cu FR negativ, Artrita psoriazică, Artrita asociată entezitei, Artrita nediferențiată), pe baza manifestărilor clinice și de laborator prezente în primele 6 luni de evoluție a bolii.

Termenul AIJ cuprinde un grup heterogen de afecțiuni ce pot evolua de la o boală ușoară, blândă, până la forme severe, rapid progresive. Prognosticul AIJ este variabil și este dificil de apreciat la debutul bolii dacă se va atinge remisiunea sau boala devine persistentă, rapid erozivă, cu risc ridicat de deficite funcționale.

Riscul cel mai mare de handicap fizic este la formele cu debut poliarticular. Formele cu afectare simetrică a articulațiilor mici ale mâinilor și picioarelor, cu activitate inflamatorie persistentă, cu apariția precoce a nodulilor reumatoizi și eroziunilor în asociere cu prezența FR au prognostic nefavorabil, realizând uneori până la 5 ani de la debut, artrite deformante severe. Poliartrita FR negativă are un prognostic variabil, ceea ce arată heterogenitatea subtipului.

Conduita terapeutică în AIJ trebuie realizată de o echipă multidisciplinară care să conțină reumatologi pediatri, experți clinici în reabilitare pediatrică, educație medicală, monitorizare clinică și medicamentoasă, integrare școlară, nutriție, asistență familială, socială și asistare psihologică, dacă este cazul.



Terapia non-farmacologică este necesară în abordarea oricărui pacient cu AIJ și se referă la activități sportive regulate (înot, ciclism), dar și la fizioterapie și terapie ocupațională. Mai pot fi necesare dispozitive ortopedice sau chiar intervenții chirurgicale.

Terapia simptomatică se referă la AINS și la corticoterapie (intraarticular sau sistemică).

Dintre AINS aprobate pentru utilizare la copii cele mai frecvente includ naproxenul, ibuprofenul, indometacinul și meloxicamul, dar utilizarea ca monoterapie nu este recomandată mai mult de 2 luni dacă boala este încă activă.

Corticoterapia intraarticulară este frecvent folosită în evoluția AIJ, în special în formele oligoarticulare. Se folosește în special triamcinolon, cu sau fără ghidaj ecografic.

Corticoterapia sistemică este rezervată în general pentru gestionarea manifestărilor extraarticulare (febră înaltă care nu răspunde la AINS, anemie severă, miocardită, pericardită, SAM).

Terapia remisivă se referă la administrarea de methotrexat sau sulfasalazină.

Methotrexatul este considerat medicament de elecție pentru artrita activă, persistentă, cea mai mare eficacitate fiind demonstrată la pacienții cu oligoartrită forma extensivă.

Sulfasalazina este utilizată în special în artrita asociată entezitei.

Terapia biologică reprezintă o opțiune terapeutică foarte importantă pentru pacienții cu AIJ care nu au răspuns la terapiile cu DMARDc (Disease-modifying antirheumatic drugs convenționale). Și-au demonstrat eficacitatea: etanercept (primul biologic înregistrat pentru tratamentul copiilor cu formă poliarticulară de AIJ), adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept, anakinra, canakinumab, tocilizumab.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ TOFACITINIB (XELJANZ)

Tofacitinib este un inhibitor puternic și selectiv al familiei JAK. În teste enzimatiche, tofacitinib inhibă JAK1, JAK2, JAK3 și într-o măsură mai mică TyK2. Pe de altă parte, tofacitinib are un grad mare de selectivitate împotriva altor kinaze ale genomului uman. În celulele umane, tofacitinib inhibă preferențial semnalizarea prin receptorii heterodimerici ai citokinelor care asociază cu JAK3 și/sau JAK1, cu selectivitate funcțională față de receptorii citokinelor care semnalizează prin intermediul perechilor de JAK2. Inhibarea JAK1 și JAK3 de către tofacitinib atenuează semnalizarea interleukinelor (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) și interferonilor tip I și tip II, ceea ce duce la modularea răspunsului imun și inflamator.

Răspunsul clinic

Programul de fază 3 pentru AIJ cu tofacitinib include un studiu de fază 3 finalizat (Studiul AIJ-I [A3921104]) și un studiu de extensie pe termen lung (LTE) (A3921145). În aceste studii au fost incluse următoarele subgrupuri AIJ: pacienți cu poliartrită RF+ sau RF-, oligoartrită extinsă, AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice



prezente (subgrup denumit „set de date AIJ poliarticulară”) și două subgrupuri separate de pacienți cu APs juvenilă și artrită asociată entezitei. Cu toate acestea, grupul de pacienți cu AIJ poliarticulară pentru evaluarea eficienței, include doar subgrupurile cu poliartrită RF+ sau RF- sau oligoartrită extinsă; au fost observate rezultate neconcludente pentru subgrupul de pacienți cu AIJ sistemică cu artrită activă și fără simptome sistemice prezente. Pacienții cu APs juvenilă sunt incluși ca subgrup separat de evaluare eficienței. Pacienții cu artrită asociată entezitei nu sunt incluși în analiza de eficiență.

Tuturor pacienților eligibili din studiul AIJ-I li s-a administrat în regim deschis tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală, echivalent în funcție de greutatea corporală, de două ori pe zi timp de 18 săptămâni (faza introductivă); pacienții care au obținut cel puțin un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei în regim deschis au fost randomizați (1:1) fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, sau cu tofacitinib soluție orală, fie pentru placebo în faza dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni, controlată cu placebo. Pacienții care nu au obținut un răspuns AIJ ACR30 la sfârșitul fazei de regim deschis sau au avut un singur puseu evolutiv de boală în orice moment, au ieșit din studiu. Un total de 225 de pacienți au fost înrolați în faza introductivă în regim deschis. Dintre aceștia, 173 (76,9%) pacienți au fost eligibili pentru a fi randomizați în faza dublu-orb, fie pentru tratamentul activ cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, sau cu tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi (n = 88), fie pentru placebo (n = 85). Au fost 58 (65,9%) pacienți în grupul cu tofacitinib și 58 (68,2%) pacienți în grupul placebo cărora li s-a administrat MTX în timpul fazei dublu-orb, ceea ce a fost permis, dar nu a fost necesar conform protocolului.

Au existat 133 de pacienți cu AIJ poliarticulară [poliartrită cu RF+ sau RF- și oligoartrită extinsă] și 15 pacienți cu APs juvenilă randomizați în faza dublu-orb a studiului și incluși în analizele de evaluare a eficienței prezentate mai jos.

Semne si simptome

O proporție semnificativ mai mică de pacienți cu AIJ poliarticulară în studiul AIJ-I tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, a avut puseu evolutiv de boală, în săptămâna 44 comparativ cu pacienții tratați cu placebo. O proporție semnificativ mai mare de pacienți cu AIJ poliarticulară tratați cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate sau tofacitinib soluție orală au obținut răspunsuri AIJ ACR30, 50 și 70, comparativ cu pacienții tratați cu placebo în săptămâna 44.

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30/50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenilă și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

Rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo, la pacienții cu AIJ poliarticulară cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi cu utilizarea concomitentă de MTX în ziua 1 [n = 101 (76%)] și pentru cei cărora li s-a administrat tofacitinib în monoterapie [n = 32 (24%)]. Adițional, rata de apariție a puseului evolutiv de boală și rezultatele AIJ ACR30 /50/70 au fost, de asemenea, favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, comparativ cu placebo pentru pacienții cu AIJ poliarticulară care au avut tratament anterior cu DMARD biologic [n = 39 (29%)] și cei cărora nu li s-a administrat anterior tratament cu DMARD biologic [n = 94 (71%)].

În studiul AIJ-I, în săptămâna 2 a fazei introductive în regim deschis, răspunsul AIJ ACR30 la pacienții cu AIJ poliarticulară a fost de 45,03%.

În faza dublu-orb, fiecare dintre componentele răspunsului AIJ ACR a arătat o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial, al perioadei în regim deschis (ziua 1), în săptămâna 24 și săptămâna 44 pentru pacienții cu AIJ poliarticulară, tratați cu soluție orală de tofacitinib administrată în doză de 5 mg de două ori pe zi sau echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu cei care au primit placebo în studiul AIJ-I.

Funcția fizică și calitatea vieții legată de starea de sănătate

Modificările funcției fizice în studiul AIJ-I au fost măsurate prin indicele de dizabilitate CHAQ. Modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ la pacienții cu AIJ poliarticulară, față de momentul inițial al perioadei în regim dublu-orb, a fost semnificativ mai mică, în cazul tofacitinib 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi sau tofacitinib soluție orală echivalent în funcție de greutatea corporală de două ori pe zi, comparativ cu placebo în săptămâna 44 (Tabel 8). Rezultatele din faza dublu-orb privind modificarea medie a indicelui de dizabilitate CHAQ, au fost favorabile pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi comparativ cu placebo în subgrupurile de AIJ cu poliartrită RF+, poliartrită RF-, oligoartrită extinsă și APs juvenile și au fost în concordanță cu cele ale populației generale din studiu.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 20 aprilie 2022, consideră că **beneficiul real** al terapiei adiționale cu medicamentul cu DCI Tofacitinib și DC XELJANZ 1 mg/ml soluție orală și DC XELJANZ 5 mg cpr. filmate, este **important** pentru tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD).

Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) este un termen care desemnează un grup heterogen de reumatisme inflamatorii de cauză necunoscută, care afectează copiii sub 16 ani, cu o durată mai mare de 6 săptămâni. Alternativele terapeutice disponibile în cazul unui eșec al DMARDcs sunt reprezentate actual de anti TNF, anti IL-6 și Ig CTLA4. Este totuși necesar să dispunem de noi medicamente eficiente și bine tolerate pentru gestionarea acestor boli rare în special pentru formele rare, cu alternative puține și formele rezistente la bioterapii.

Sunt considerați comparatori etanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept și comparatori non-medicamentoși reabilitarea funcțională, inclusiv echipamentele personalizate, fizioterapia și ergoterapia.

Locul în strategia terapeutică: având în vedere lipsa datelor comparative directe cu terapia biologică (în special anti-TNF α), comisia consideră că locul XELJANZ (tofacitinib) este în principal după eșecul a cel puțin 1 terapii biologice, în special anti-TNF (tratament de **linia a treia sau mai mult**).

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 20 octombrie 2021, Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) și poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată, **doar dacă** un inhibitor la factorului de necroză tumorală (anti TNF) α nu este potrivit sau nu controlează suficient boala și compania furnizează tratamentul conform înțelegerii comerciale.

Opțiunile terapeutice pentru AIJ care nu a răspuns la tratamentul cu DMARDSc includ adalimumab, etanercept și tocilizumab. Nu există studii care să compare direct tofacitinib cu tratamentele curente.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare a tratamentului cu tofacitinib pentru artrita idiopatică juvenilă.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWIG: Conform raportului A 21-121 din 2 februarie 2022, concluziile evaluării tofacitinib în tratamentul pacienților cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară și psoriazică sunt:

➤ Tofacitinib în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare activă la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu DMARDc (inclusiv methotrexat) **nu a dovedit un beneficiu terapeutic adițional**. A fost considerată terapie de comparație adecvată un DMARDb (Disease-modifying antirheumatic drugs biologice, respectiv adalimumab sau etanercept sau golimumab sau tocilizumab) în combinație cu methotrexat.

➤ Tofacitinib în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare activă la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu DMARDb (1 sau mai multe) **nu a dovedit un beneficiu terapeutic adițional**. A fost considerată terapie de comparație adecvată un switch terapeutic al DMARDb (abatacept sau adalimumab sau etanercept sau golimumab sau tocilizumab) în combinație cu methotrexat.

➤ Tofacitinib în tratamentul artritei idiopatice psoriazice juvenile activă la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, cu răspuns inadecvat la terapia anterioară cu DMARDc **nu a dovedit un beneficiu terapeutic adițional**. A fost considerată terapie de comparație adecvată terapia recomandată de medic.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 3 martie 2022 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al DCI Tofacitinib pentru indicația:

➤ În monoterapie pentru artrita idiopatică juvenilă poliarticulară activă (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD), inclusiv methotrexat, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (DMARDb în monoterapie: adalimumab sau etanercept sau tocilizumab).

➤ În asociere cu methotrexat pentru artrita idiopatică juvenilă poliarticulară activă (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD), inclusiv methotrexat, **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (DMARDb (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau tocilizumab) în combinație cu methotrexat).

➤ În monoterapie pentru artrita idiopatică juvenilă poliarticulară activă (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente DMARDb **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (switch DMARDb în monoterapie: adalimumab sau etanercept sau tocilizumab).

- În asociere cu methotrexat pentru artrita idiopatică juvenilă poliarticulară activă (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente DMARDb **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (switch DMARDb (adalimumab sau etanercept sau golimumab sau tocilizumab) în combinație cu methotrexat).
- artrită psoriazică juvenilă (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD) medicamente DMARDb **nu este dovedit** în raport cu terapia de comparație adecvată (terapia recomandată de medic).

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Pembrolizumabum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9, în **8** state, respectiv 7 membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Danemarca, Finlanda, Germania, Luxemburg, Slovenia, Suedia, Țările de Jos și în Regatul Unit.

Din raportul de evaluare HAS citat anterior, reiese că Tofacitinib este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 și în Franța.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

*"c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. **În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;***

Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:



*“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional ca medicamentul evaluat**, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”*

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales ca și **comparator** medicamentul cu DCI TOCILIZUMABUM și DC RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 18.04.2023, DCI TOCILIZUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință” G31e *Artrita juvenilă* la poziția 4 și este adnotat cu „**1” aferent terapiilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform RCP *RoActemra administrat în asociere cu metotrexat (MTX) este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste, cu artrită idiopatică juvenilă poliarticulară (AIJp; cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și oligoartriculară extinsă), care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. RoActemra poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la MTX sau unde continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată.*

Protocolul terapeutic aferent artritei idiopatice juvenile prevăzut în ORDINUL COMUN M.S./CNAS nr. 564/499/2021 actualizat în 31.05.2023 este următorul:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM1, ETANERCEPTUM**1, ABATACEPTUM**1, TOCILIZUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1**

(.....)

d) **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.

- în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligo-articulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Doze și mod de administrare:

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

a. **Intravenos:**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.

b. **Subcutanat**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

a. **Intravenos:**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

- pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.

b. **Subcutanat**

- pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.

- pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca **monoterapie** în cazul intoleranței la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg. (.....)”

DETM consideră că medicamentul cu DCI TOCILIZUMABUM și DC RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă respectă **parțial** prevederile legislative privind definiția comparatorului pentru indicația supusă evaluării. Comparatorul ales nu se administrează (conform RCP și prevederilor Ordinului 564/499/2021) în tratamentul artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD).

Tabelul nr. 1 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
TOFACITINIB	XELJANZ 1 mg/ml soluție	Cutie cu flacon din PEID de culoare albă x 240 ml soluție orală	3167,23	3167,23
TOFACITINIB	XELJANZ 5 mg comprimat	Cutie cu 4 blistere din Al/PVC/Al x 14 compr. film.	3007,65	53,71
TOCILIZUMABUM	RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru	Cutie x 1 flac x 4 ml conc. pt. sol. perf.	527,32	527,32
TOCILIZUMABUM	RoActemra 162 mg soluție injectabilă	Cutie cu 4 seringi preumplute	3266,15	816,53

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 443/2022 actualizat la data de 17.07.2023

Calculul costului terapiei cu DC XELJANZ 1 mg/ml soluție orală

Conform RCP: Doza recomandată este de 5 mg (5 ml soluție orală sau 5 mg comprimat filmat) de două ori pe zi (pentru copiii cu greutatea ≥ 40 kg)

1 fl= 240 ml=240 mg = suficient pentru 24 de zile

Cost tratament 1 an: (365 zile x 3167,23)/24 = 48168,28 lei

Doza recomandată este de 4 mg (4 ml soluție orală) de două ori pe zi (pentru copiii cu greutatea 20-30 kg)

1 fl=240 ml= 240 mg = suficient pt 30 de zile

Cost tratament 1 an: $(365 \text{ zile} \times 3167,23)/30 = 38534,63 \text{ lei}$

Doza recomandată este de 3,2 mg (3,2 ml soluție orală) de două ori pe zi (pentru copiii cu greutatea 10 - < 20 kg)

1 fl=240 ml= 240 mg = suficient pt 37,5 zile

Cost tratament 1 an: $(365 \text{ zile} \times 3167,23)/37,5 = 30827,70 \text{ lei}$

Calculul costului terapiei cu DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate

Pentru copiii cu greutatea $\geq 40 \text{ kg}$, doza recomandată este de 5 mg comprimate filmate de două ori pe zi

Cost tratament 1 an: $365 \times 2 \times 53,71 = 39208,3 \text{ lei}$

Calculul costului terapiei cu RoActemra 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP și protocol: Doza recomandată de tocilizumab este de 8 mg/kg, administrată o dată la interval de 4 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg

1 fl 20mg/ml de 4 ml= 80 mg/ml. Pentru un copil cu greutatea de 30 de kg sunt necesare 3 fl

Cost tratament 1 an: $13 \text{ administrări/an} (52 \text{ de săptămâni}/4) \times 3 \times 527,32 = 20565,48 \text{ lei}$

RoActemra 162 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Conform RCP și protocol: Doza recomandată de tocilizumab este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni la pacienții cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg sau de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni la pacienții cu greutate corporală mai mică de 30 kg.

Cost tratament 1 an (copii cu G > 30 kg): $52 \text{ săptămâni}/2 = 26 \text{ administrări/an} \times 816,53 = 21229,78 \text{ lei}$

Cost tratament 1 an (copii cu G < 30 kg): $52 \text{ săptămâni}/3 = 18 \text{ administrări/an} \times 816,53 = 14697,54 \text{ lei}$

	Cost terapie/an (lei/copil cu o G de aprox. 30 kg)	% diferență
TOFACITINIB	38.534,63	
TOCILIZUMABUM	20.565,48	+ 87,37

Din calculul costului terapiei se observă că DC *TOFACITINIB* generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, rezultând un impact bugetar pozitiv.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20
4. Costurile terapiei	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
TOTAL	42

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI TOFACITINIB și DC XELJANZ 1 mg/ml soluție orală; XELJANZ 5 mg comprimate filmate, pentru indicația *Tofacitinib este indicat în tratamentul artritei idiopatice juvenile poliarticulare active (poliartrită cu factor reumatoid pozitiv [RF+] sau negativ [RF-] și oligoartrită extinsă) și al artritei psoriazice juvenile (APs), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste, care au răspuns inadecvat la terapia anterioară cu medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARD). Tofacitinib poate fi administrat în asociere cu metotrexat (MTX) sau ca monoterapie, în caz de intoleranță la MTX sau în cazul în care continuarea tratamentului cu MTX este inadecvată, nu întrunește punctajul de includere 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.

Referințe bibliografice:

1. RCP (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230310157940/anx_157940_ro.pdf)
2. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-121_tofacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf)
3. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19562_XELJANZ_PIC_EI_AvisD%C3%A8f_CT19560_CT19562.pdf)
4. Decizia G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5315/2022-03-03_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-729-BAnz.pdf)
5. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta735/resources/tofacitinib-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82611256184773>)
6. RCP RoActemra (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230123158263/anx_158263_ro.pdf)
7. *HOTĂRÂRE Nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 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, Publicată în M.Of. 18.04.2023*
8. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 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 excluderea medicamentelor în/din 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, Publicat în M.Of. 28.04.2023*
9. *ORDIN Nr. 443 din 23 februarie 2022 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. 17.07.2023.*
10. *ORDIN Nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. 31.05.2023*

Raport finalizat la data de: 31.07.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu