

ROMÂNIA

Buletin informativ

An 22, Nr. 3 (87), trim. III 2020

*Agenția
Națională a
Medicamentului
și a*

*Dispozitivelor Medicale din
România*

Ordine ale ministrului sănătății

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2020

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMMDMR în trim. II 2020

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMMDMR în trim. II 2020

Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenției Europene a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 2020

Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Întregul conținut al prezentei publicații se află sub protecția legislativă integrală a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Ordine ale ministrului sănătății

Ordin nr. 1.353 din 30 iulie 2020 privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății 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 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 atac4

Ordin nr. 1.418 din 7 august 2020 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-232

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 202052

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANM DMR în trim. II 202054

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANM DMR în trim II 202055

Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenției Europene a Medicamentului (EMA), pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 202072

**Ordin nr. 1.353
din 30 iulie 2020**

privind modificarea și completarea Ordinului ministrului sănătății 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 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: Monitorul Oficial Nr. 687 din 31 iulie 2020

Văzând Referatul de aprobare nr. NT 6.326 din 30.07.2020 al Direcției politica medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale și Adresa Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România nr. 50.685E din 21.01.2020, înregistrată la Ministerul Sănătății cu nr. REG 2/517 din 22.01.2020,

având în vedere prevederile art. 243 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

ținând cont de prevederile art. 2 lit. i) și ale art. 4 alin. (5) pct. 1 din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I - Ordinul ministrului sănătății 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 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 Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 557 din 28 iulie 2014, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează după cum urmează:

1. La articolul 8, litera c) se modifică și va avea următorul cuprins:

"c) DCI-uri noi, altele decât cele pentru care solicitanții au depus cerere; Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR) va notifica deținătorii de autorizații de punere pe piață (DAPP) cu cel puțin 10 zile lucrătoare înainte de inițierea procedurii de evaluare. ANMDDMR va publica lista produselor pentru care s-a inițiat procedura de evaluare din oficiu pe site-ul ANMDDMR;"

2. După articolul 8 se introduce un nou articol, articolul 81, cu următorul cuprins:

"Art. 81 - ANMDDMR va iniția procedura de evaluare a DCI-urilor compensate în Listă în vederea mutării/excluderii sau notării/eliminării notării cu (*), (**), (**1), pentru acele medicamente pentru care comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății sau Casa Națională de Asigurări Sănătate au sesizat prescrierea în afara indicațiilor terapeutice aprobate sau excluderea medicamentului din ghidurile terapeutice cu impact asupra bugetului FNUASS sau pentru medicamentele prescrise care nu au un protocol terapeutic, cu respectarea indicațiilor, dozelor și contraindicațiilor din RCP, în limita competenței medicului prescriptor."

3. La anexa nr. 1, la articolul 1, literele c), k), l), n) și p) se modifică și vor avea următorul cuprins:

"c) comparator - un medicament aferent unei DCI care se află 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, 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;

.....

k) statut de compensare - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**1) sau (**2); stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe «procent»

de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;

l) extinderea indicației - evaluarea unei noi patologii/boli pentru medicamentul cu o DCI compensată pentru care acesta a demonstrat eficacitate și siguranță și care este inclusă în RCP revizuit de Agenția Europeană a Medicamentului sau ANMMDMR;

n) adăugarea - includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

p) eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)² - modificarea condițiilor de prescriere a tratamentului cu medicamentele corespunzătoare denumirilor comune internaționale compensate incluse în Listă;"

4. La anexa nr. 1, la articolul 1, după litera ab) se introduce o nouă literă, litera ac), cu următorul cuprins:

"ac) medicament pentru terapie avansată - un produs astfel cum este definit în art. 2 din Regulamentul (CE) nr. 1.394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 și Directivei a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman."

5. La anexa nr. 1, la articolul 5, literele c) și d) se abrogă.

6. La anexa nr. 1, după articolul 5 se introduc două noi articole, articolele 6 și 7, cu următorul cuprins:

"Art. 6 - Criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 41 se aplică pentru următoarele situații:

a) generice care nu au DCI compensate în Listă;

b) biosimilare care nu au DCI compensate în Listă.

Art. 7 - Criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 9 se aplică în următoarele situații:

a) medicamente corespunzătoare DCI-urilor deja compensate cu decizii de includere condiționată, pentru care există în derulare contracte cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestora îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României;

b) medicamente corespunzătoare DCI-urilor deja compensate cu decizii de includere condiționată, pentru care există în derulare contracte cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și biosimilarul/biosimilarele acestora îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României."

7. La anexa nr. 1, tabelul nr. 1 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate		
Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.
<p>NOTĂ:</p> <p>1. Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.</p> <p>2. În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANM DMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1."</p>		

8. La anexa nr. 1, tabelul nr. 2 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 2 - Criteriile pentru notarea DCI-urilor cu (*),(**), (***)1 sau (***)2		
Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	DCI-uri cu cost ridicat (i) ale căror prescriere și eliberare se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice introduse în Registrul electronic al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate al medicamentelor cu cost ridicat supuse monitorizării	(***)2 Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu (***)2 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, supuse monitorizării prin Registrul electronic al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate al medicamentelor cu cost ridicat și/sau inițiate în studii nonintervenționale efectuate în România, în vederea colectării de date reale în scopul evaluării tehnologiilor medicale.
2.	DCI-uri cu cost ridicat (i) și/sau pentru care se impune o monitorizare suplimentară atât din punctul de vedere al farmacovigilenței cât și din punctul de vedere al administrării, a căror prescriere se face de către medicul desemnat doar în baza unui protocol terapeutic	(**) Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu (**) se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății. (***)1 Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu (***)1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și formularelor specifice.
3.	DCI-uri cu cost mic (ii) ce necesită prescripție medicală conform RCP	(*) Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu (*) se inițiază de către medicul de specialitate în limita competenței și poate fi prescris în continuare de medicul de familie pe baza scrisorii medicale emise de medicul de specialitate.

(i) Produse al căror cost lunar de tratament*) calculat este $> 2 \times \text{PIB}^{**})/\text{cap}/\text{lună}$.

(ii) Produse al căror cost lunar de tratament*) calculat este sub salariul minim brut la data emiterii deciziei de includere în Listă.

*) Costul lunar de tratament - 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 o lună calendaristică. Calculul costului lunar de tratament se face pentru fiecare concentrație, formă farmaceutică sau cale

de administrare a DCI. Forma farmaceutică cu cea mai mare valoare a costului lunar de tratament va determina notarea DCI compensate cu (*), (**), (***)1 sau (***)2.

**) Referință pentru PIB: Institutul Național de Statistică, ultimul Anuar statistic al României publicat."

9. La anexa nr. 1, tabelul nr. 3 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 3 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor compensate din Listă			
Criterii de evaluare	Punctaj	Se alege doar un punctaj.	Se pot aduna punctele.
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)			
1.1. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel major/important (BT 1)	0	Se pot obține maximum 30 de puncte.	
1.2. DCI care nu a fost evaluată de HAS	10		
1.3. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel moderat/scăzut (BT 2)	15		
1.4. DCI evaluată de HAS cu SMR nivel insuficient (BT 3) sau este retras din Lista de medicamente rambursate de sistemul de asigurări sociale din Franța	30		
2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Marea Britanie (NICE/SMC)			
2.1. DCI a primit avizul pozitiv, fără restricții, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără 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.	0	Se pot obține maximum 30 de puncte."	
2.2. DCI nu a fost evaluată de autorități de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC).	10		
2.3. DCI a primit la revizuire avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC).	15		
2.4. DCI nu a primit avizul de includere în sistemul de rambursare din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)/Avizul de includere în sistem a fost retras/este cuprins în lista negativă a Serviciului	30		

medical public de sănătate din Marea Britanie (NHS)/a fost retras din lista de medicamente rambursate a Serviciului medical public de sănătate din Marea Britanie.			
2.5. DCI a primit decizie de retragere APP.	50		
2.6. DCI pentru care comisiile de specialitate din partea Ministerului Sănătății au adus la cunoștința ANM DMR că nu există un beneficiu terapeutic pe baza analizei documentației existente la nivel european sau respectiva DCI nu mai este recomandată în ghidurile clinice internaționale sau naționale, după caz.	30		

10. La anexa nr. 1, tabelul nr. 4 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi			
Criterii de evaluare	Punctaj	Se alege doar un punctaj.	Se pot aduna punctele.
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	Se pot obține maximum 15 puncte.	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7		
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0		
2. ETM bazată pe cost-eficacitate			
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților 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 fără 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	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	

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 ca 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		
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0		
2.4. 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) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
2.5. 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) demonstrează că aduce beneficiu adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	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			
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	Se pot obține maximum 25 de puncte.	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20		
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10		
3.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație în mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie	0		
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45	Se pot obține maximum 45 de puncte.**)	
4. Costurile terapiei			
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30	Se pot obține maximum 30 de puncte.	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15		
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		

NOTĂ:

1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA.

2. În cazul combinațiilor cu doze fixe în care componentele sunt deja incluse în Listă, se prezintă doar analiza de minimizare a costurilor, în care costurile/doza zilnică recomandată (DDD anuale)*) sunt comparate cu costurile/DDD anuale, luate separat pentru componentele combinației. Combinația se va introduce în Listă numai în condiția în care costurile/DDD anuale ale acesteia sunt mai mici sau cel mult egale cu suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat. (Pentru dubla combinație monocomponentele trebuie să fie compensate în Listă, însă este obligatoriu ca una din monocomponente să fie rambursată pe indicația pentru care este depusă combinația fixă; pentru tripla combinație se pot lua trei monocomponente care trebuie să fie compensate în Listă sau combinație de unu + dubla combinație, însă ambele trebuie să fie compensate în Listă și este obligatoriu ca cel puțin una dintre monocomponente sau dubla combinație să fie rambursate pe indicația pentru care este depusă combinația fixă).

3. Prin sintagma «fără restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.4 se înțelege faptul că la toate subgrupurile populaționale s-a alocat un beneficiu terapeutic adițional indiferent de mărimea acestuia (major, considerabil, minor și necuantificabil).

4. Prin sintagma «cu restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.5 se înțelege faptul că la cel puțin un subgrup populațional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adițional.

5. Cele 45 de puncte acordate la pct. 3.5 substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la punctele 1 și 2 ale tabelului nr. 4.

*) Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) - 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. Costul/doza zilnică recomandată (DDD anuale) se face pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare a DCI, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele/biosimilarele pentru componentele combinației fixe, suma costurilor/DDD anuale ale componentelor luate separat se face la nivelul medicamentelor generice/biosimilare cu cele mai mici prețuri cu amănuntul maximal cu TVA prezente în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.

***) Având în vedere heterogenitatea studiilor nonintervenționale privind patologiile, populația pacienților, obiectivele urmărite, tipul datelor colectate, analiza și interpretarea rezultatelor, este aproape imposibil de elaborat o

metodologie unitară pentru toate tipurile de studii nonintervenționale. Protocoalele depuse de către solicitanți vor fi analizate de către Departamentul de evaluare tehnologii medicale și Departamentul studii clinice din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România poate invita pentru consultări reprezentanți ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și ai comisiilor consultative ale Ministerului Sănătății. Vor avea ca obiective principale evaluarea beneficiului clinic adițional, a siguranței, calității vieții, respectiv colectarea de costuri directe din perspectiva plătitorului în vederea efectuării de analize farmaco-economice la sfârșitul studiului. Scopul grupului de lucru este de a analiza designul studiului nonintervențional și a ghida solicitantul către un protocol de colectare de date reale din practica terapeutică în vederea evaluării tehnologiilor medicale. Studiile nonintervenționale vor trebui să respecte reglementările Hotărârii Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 6/2014 privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, completată prin Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nr. 25/2015. Termenul maxim în care se va elibera avizul final cu privire la protocolul de colectare de date este de 3 luni de la data depunerii solicitării de studiu de către solicitant. Studiul nonintervențional pentru colectarea de date reale se va derula după includerea medicamentului care face obiectul studiului în sistemul de compensare."

11. La anexa nr. 1, după tabelul nr. 4 se introduce un nou tabel, tabelul nr. 41, cu următorul cuprins:

"Tabelul nr. 41 - Criteriile de evaluare pentru generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă			
Criterii de evaluare	Punctaj	Se alege doar un punctaj.	Se pot aduna punctele.
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)			
1.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT-1 - major/important din partea HAS, pe DCI	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
1.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS, pe DCI	7		
1.3. Generice care nu au DCI compensată în Listă,	0		

biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS			
2. ETM bazată pe cost-eficacitate			
2.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără 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	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
2.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC), pe DCI, 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		
2.3. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care (i) au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE sau SMC) sau (ii) pentru care nu s-a emis raport de evaluare și DAPP/reprezentantul DAPP nu a depus declarație pe propria răspundere cu privire la statutul de compensare în Marea Britanie	0		
2.4. Generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	

2.5. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7		
2.6. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care raportul de evaluare nu a fost emis de autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA)	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			
3.1. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	Se pot obține maximum 25 de puncte.	
3.2. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20		
3.3. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10		
3.4. Generice care nu au DCI compensate în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, compensate în mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie	0		
4. Costurile terapiei			
4.1. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 30% economii față de comparator*), în cazul genericelor, și	30	Se pot obține maximum	

mai mult de 15% față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an		30 de puncte.	
4.2. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează între 30% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul genericilor, și între 15% economii și până la 3% costuri față de comparator*), în cazul biologicilor, per pacient, per an	15		
4.3. Generice sau biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator*), per pacient, per an	0		

NOTĂ:

1. Prin sintagma «fără restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.4 se înțelege faptul că la toate subgrupurile populaționale s-a alocat un beneficiu terapeutic adițional indiferent de mărimea acestuia (major, considerabil, minor și necuantificabil).

2. Prin sintagma «cu restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.5 se înțelege faptul că la cel puțin un subgrup populațional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adițional.

*) Prin excepție, în cazul genericilor și biosimilarelor care nu au DCI compensată în Listă, comparatorul va fi medicamentul inovativ/biologic pentru aceeași concentrație, formă farmaceutică sau cale de administrare. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi stabilite de către Ministerul Sănătății, la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform normelor privind modul de calcul al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman aprobate prin ordin de ministru, pentru luna în care se face depunerea cererii de evaluare, și vor fi transmise în maximum 30 de zile de la data solicitării. Nivelurile maxime de preț pentru medicamentul inovativ sau biologic vor fi indicate în raportul de evaluare aferent medicamentului generic/biosimilar.

Notă: pentru indicațiile pentru care un medicament generic sau biosimilar care nu au DCI compensată în Listă, DAPP a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul 41, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului de referință inovativ sau biologic aferentă DCI-ului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWiG/G-BA."

12. La anexa nr. 1, tabelul nr. 5 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată	
Criteriu	Nr. de puncte
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 afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	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.	10
NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse."	

13. La anexa nr. 1, după tabelul nr. 5 se introduce un nou tabel, tabelul nr. 51, cu următorul cuprins:

"Tabelul nr. 51 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate pentru tratamentul bolilor infecțioase provocate de agenți patogeni ce pot determina epidemii/pandemii cu impact major asupra sănătății publice	
Criteriu	Nr. de puncte
DCI nouă aprobată în tratamentul bolilor infecțioase epidemice	80"

14. La anexa nr. 1, tabelul nr. 7 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă			
Criterii de evaluare	Punctaj	Se alege numai un punctaj.	Se adună punctele.
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)			
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7		
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0		
2. ETM bazată pe cost-eficacitate			
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților 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 fără 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	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul	7		

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 fără 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			
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de 0 indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport			
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de 15 indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15	Se pot obține maximum 15 puncte.	
2.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de 7 indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7		
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de 0 indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de			

evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare			
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 (ANMMDMR)			
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25	Se pot obține maximum 25 de puncte.	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE și Marea Britanie	20		
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10		
3.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în mai puțin de 3 state membre ale UE și Marea Britanie	0		
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.	45	Se pot obține maximum 45 de puncte.*)	
4. Stadiul evolutiv al patologiei			
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este	10	Se pot obține maximum	

singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni		30 de puncte.	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10		
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10		

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWIG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

<p>NOTĂ:</p> <p>1. Pentru indicațiile pentru care un medicament corespunzător unor DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică s-a depus documentația pentru evaluarea tehnologiilor medicale pe tabelul nr. 7, iar autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 și medicamentul este rambursat în Marea Britanie și Germania, se acordă din oficiu 15 puncte pe criteriul 2 din tabel atât pentru NICE, cât și pentru IQWIG/G-BA.</p> <p>2. Prin sintagma «fără restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.4 se înțelege faptul că la toate subgrupurile populaționale s-a alocat un beneficiu terapeutic adițional indiferent de mărimea acestuia (major, considerabil, minor și necuantificabil).</p> <p>3. Prin sintagma «cu restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului» la criteriul 2.5 se înțelege faptul că la cel puțin un subgrup populațional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adițional.</p> <p>4. Având în vedere heterogenitatea studiilor nonintervenționale privind patologiile, populația pacienților, obiectivele urmărite, tipul datelor colectate, analiza și interpretarea rezultatelor, este aproape imposibil de elaborat o metodologie unitară pentru toate tipurile de studii nonintervenționale. Protocoalele depuse de către solicitanți vor fi analizate de către ANMDMR, care poate invita pentru consultări reprezentanți ai Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și ai comisiilor de specialitate ale Ministerului Sănătății cu privire la: evaluarea</p>
--

beneficiului clinic adițional, a siguranței, calității vieții și colectarea de costuri directe din perspectiva plătitorului în vederea efectuării de analize farmacoeconomice la sfârșitul studiului, în scopul de a ghida solicitantul pentru colectarea de date reale din practica terapeutică, în vederea evaluării tehnologiilor medicale. Studiul nonintervențional pentru colectarea de date reale se va derula după includerea medicamentului care face obiectul studiului în sistemul de compensare.

5. Criteriile privind emiterea deciziei de includere, extinderea indicațiilor sau neinclusiunea medicamentelor aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau medicamente pentru tratamentul bolilor rare ori pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică sunt aceleași cu cele prevăzute la secțiunea I lit. B pct. 1 și 2 din anexa nr. 2 la ordin."

15. La anexa nr. 1, după tabelul nr. 8 se introduce un nou tabel, tabelul nr. 9, cu următorul cuprins:

"Tabelul nr. 9 - Criterii de evaluare a medicamentelor corespunzătoare unei DCI compensate în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, care cumulativ și-au pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericile acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României		
Criteriu		Nr. de puncte
1. Estimarea impactului bugetar		
1.1. Generice care au DCI compensată în Listă cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai mult de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai mult de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	30	Se pot obține maximum 30 de puncte
1.2. Generice care au DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, biosimilare care au DCI compensată în Listă, cu decizii de includere condiționată, care generează mai puțin de 30% economii față de medicamentul aflat în cost-volum/cost-volum-rezultat pentru generic, respectiv mai puțin de 15% economii pentru biosimilar, per pacient, per an	0	
2. Punctajul obținut de medicamentul cu DCI compensată în Listă pe decizia de includere condiționată în Listă, în baza căreia s-a încheiat un contract cost-volum/cost-volum-rezultat		
NOTĂ: Evaluarea se realizează de către ANM DMR la sesizarea Ministerului Sănătății		

sau a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate sau la sesizarea unui deținător de autorizație de punere pe piață pentru un medicament generic/biosimilar a unui medicament compensat în Listă, cu decizie de includere condiționată."

16. La anexa nr. 2 secțiunea I, preambulul literei A se modifică și va avea următorul cuprins:

"A. Etapele procesului de evaluare a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi pentru includerea 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, denumită în continuare Lista, și a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor compensate pentru extinderea indicațiilor sau adăugare conform criteriilor prevăzute la art. 1 lit. n) din anexa nr. 1 la ordin, a medicamentelor generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă, a medicamentelor cu statut de orfan, a produselor medicinale de terapie avansată, a medicamentelor corespunzătoare DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă, a DCI-urilor noi derivate plasmatică pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică".

17. La anexa nr. 2 secțiunea I litera A, după punctul 2 se introduce un nou punct, punctul 21, cu următorul cuprins:

"21. Pentru un DCI compensată în Listă, cu decizie de includere condiționată, pentru care există în derulare un contract cost-volum/cost-volum-rezultat, al cărui medicament de referință cumulativ și-a pierdut exclusivitatea datelor și nu mai beneficiază de protecție în baza brevetului și/sau a certificatului de protecție suplimentară și genericul/genericele acestuia, respectiv biosimilarul/biosimilarele acestuia îndeplinește/ îndeplinesc condițiile de comercializare pe teritoriul României, ANMDDMR inițiază procesul de evaluare după primirea cererii, întocmită conform modelului prevăzut în anexa nr. 4 la ordin, de către un deținător de autorizație de punere pe piață pentru generic/biosimilar, sau ca urmare a sesizării acesteia de către Ministerul Sănătății sau Casa Națională de Asigurări de Sănătate."

18. La anexa nr. 2 secțiunea I litera A, punctele 7, 9, 10, 18, 22 și 23 se modifică și vor avea următorul cuprins:

"7. Analizarea preliminară a rapoartelor de evaluare a tehnologiilor medicale depuse de către solicitant, analiza dovezilor de compensare din statele membre ale Uniunii Europene, calcularea și analiza costului terapiei se realizează de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDDMR), în termen de maximum 30 de zile calendaristice de la depunerea documentelor.

.....

9. În cazul în care documentația depusă este incompletă sau s-a utilizat pentru calculul costului terapiei un comparator nerelevant pentru practica medicală din România, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România trimite solicitantului, în termen de maximum 30 de zile calendaristice de la depunerea documentației, o informare prin care se solicită depunerea unei documentații suplimentare sau completarea documentației depuse, după caz.

10. Informarea conține analiza critică a documentației depuse și propunerile de modificare sau completare a acesteia, după caz, inclusiv comparatorul considerat relevant pentru practica medicală din România, avizat de comisiile consultative ale Ministerului Sănătății.

.....
18. Cererile și documentațiile extinse primite sunt analizate în ordinea priorității, pe baza următoarelor criterii de prioritizare:

1. medicamente care au trecut printr-un proces de evaluare anterior, încheiat cu o decizie de neincludere, ca urmare a neîndeplinirii a maximum două criterii, decizia fiind necontestată sau nu a fost modificată ca urmare a soluționării contestației, pentru care DAPP prezintă elemente care întrunesc un punctaj mai favorabil conform prezentei anexe;

2. medicamente pentru afecțiuni în stadii evolutive de boală fără alternativă terapeutică în Listă;

3. medicamente aprobate prin procedură de urgență de către Agenția Europeană a Medicamentului;

4. medicamente corespunzătoare DCI-urilor pentru tratament specific în cazul bolilor cu impact major asupra sănătății publice, prevăzute în Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, precum și în Strategia națională de sănătate;

5. ordinea cronologică în care au fost depuse solicitările de evaluare, pentru medicamentele ce nu se încadrează în criteriile prevăzute la subpct 1 - 4.

Pentru situațiile prevăzute la subpct. 1 - 4 analiza va fi efectuată pe fiecare situație în parte în ordinea cronologică în care au fost depuse solicitările de evaluare.

.....
22. Costurile terapiei sunt estimate în funcție de comparatorul relevant pentru practica medicală din România. În situația în care comparatorul relevant pentru practica medicală din România nu se regăsește în documentația depusă de către solicitant, acesta este menționat în informarea întocmită de ANMDDMR, alături de avizul comisiilor consultative ale Ministerului Sănătății acordat pentru fundamentarea alegerii comparatorului relevant.

23. Costurile terapiei sunt calculate de către solicitant și se depun odată cu documentația de evaluare la ANMDDMR, pe baza următoarelor date:

Tabelul nr. 1 - Datele necesare pentru calcularea costurilor terapiei -			
	DCI nouă, DCI compensată cu extindere de indicație, medicamente generice sau biosimilare care nu au DCI compensate în Listă	DCI nouă, DCI compensată cu extindere de indicație în condițiile angajării într-un mecanism cost-volum/cost-volum - rezultat	Comparator
Costul lunar al terapiei cu doza zilnică minimă			
Costul lunar al terapiei cu doza zilnică maximă			
Costul lunar al terapiei cu doza recomandată			
Nr. total de pacienți pentru indicația respectivă (prevalenți și incidenți) estimați a fi tratați anual și estimări pentru o perioadă de 5 ani, după includerea în Listă			
Durata terapiei per pacient, conform RCP, sau mediana duratei de tratament din studiile clinice care au stat la baza autorizării			
<p>NOTĂ:</p> <p>1. 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 aceluiași 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</p>			

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.

2. Prin excepție de la pct. 1, în cazul în care DAPP/reprezentantul DAP își exprimă disponibilitatea pentru a încheia un protocol cu Casa Națională de Asigurări de Sănătate (CNAS) pentru cofinanțarea tratamentului, conform art. 220 alin. (2) și art. 221 alin. (1) lit. m) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, costul terapiei se va calcula luând în considerare costul rezultat ca urmare a aplicării condițiilor menționate în adresa de exprimare a disponibilității. Exprimarea disponibilității de a intra într-un protocol cu CNAS se va depune ca parte a dosarului de evaluare.

3. Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

4. Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale."

19. La anexa nr. 2 secțiunea I litera A, după punctul 24 se introduce un nou punct, punctul 241, cu următorul cuprins:

"241. ANMDMR se consultă cu comisiile de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății și ia în considerare opiniile acestora, în limitele prevederilor legale în vigoare, în următoarele situații:

- a) atunci când punctul de vedere al ANMDMR este diferit de cel al deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la alegerea comparatorului;
- b) în vederea validării populației eligibile, conform documentului depus de către DAPP, pentru calculul impactului bugetar;
- c) pentru poziționarea medicamentului în strategia terapeutică.

Opinia comisiei de specialitate comunicată către ANMDMR va fi însoțită de referințele bibliografice care susțin fundamentarea opiniei."

20. La anexa nr. 2 secțiunea I litera B punctul 5, litera b) se modifică și va avea următorul cuprins:

"b) obținerea unui punctaj între 30 și 49 de puncte în urma procesului de evaluare a tehnologiilor medicale efectuat în condițiile prezentei metodologii conduce la mutarea DCI pe o altă sublistă; nivelul nou de compensare se stabilește în conformitate cu metodologia prevăzută la art. 1 lit. k) din anexa nr. 1 la ordin".

21. La anexa nr. 2 secțiunea I litera B, punctul 6 se modifică și va avea următorul cuprins:

"6. Criterii de emitere a deciziei pentru adăugare:

a) medicament corespunzător unei DCI deja compensate care, conform RCP, se adresează unui alt segment populațional pentru indicația pentru care a fost inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

b) medicament corespunzător unei DCI deja compensate care, conform RCP, se poate administra și în alte linii de tratament pentru indicația pentru care a fost inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;

c) medicament corespunzător unei DCI deja compensate cu alte concentrații și/sau alte forme farmaceutice decât concentrațiile și/sau formele farmaceutice aferente indicației pentru care a fost inclus în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;"

22. La anexa nr. 2 secțiunea I litera B, partea introductivă a punctului 7 se modifică și va avea următorul cuprins:

"7. Criterii de emitere a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²:"

23. La anexa nr. 2 secțiunea I litera B, după punctul 7 se introduc două noi puncte, punctele 8 și 9, cu următorul cuprins:

"8. În situația în care, pentru aceeași indicație menționată în RCP, la momentul depunerii documentației în vederea evaluării, un medicament aferent unei DCI noi sau un medicament corespunzător unei DCI compensate cu extindere de indicație, pentru care documentația a fost depusă în vederea evaluării pe tabelul nr. 4, 41 sau tabelul nr. 7 din anexa nr. 1 la ordin, se administrează în două sau mai multe scheme terapeutice sau în două sau mai multe linii de tratament pe aceeași indicație și același segment/subgrup populațional, decizia de includere necondiționată se emite doar în situația în care, pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament aferente acelei indicații se obține punctajul necesar admiterii necondiționate în Listă. În celelalte cazuri se va emite o decizie de includere condiționată pentru toate schemele terapeutice/liniile de tratament. Pentru a fi aplicată această metodologie, schemele de tratament sau liniile de tratament trebuie să fie incluse concomitent în RCP; în cazul în care medicamentului i se adaugă, ulterior depunerii documentației în vederea evaluării, o nouă schemă terapeutică/linie de tratament ca urmare a aprobării Agenției Europene a Medicamentului după obținerea APP inițial, aceasta va fi evaluată în cadrul procedurii de «adăugare».

9. În situația în care comparatorul pentru un medicament cu o DCI nouă sau DCI compensată cu extindere de indicație, evaluat pe tabelul nr. 4 din anexa nr. 1 la ordin, este un medicament corespunzător unei DCI compensate în baza unui contract cost-volum/cost-volum-rezultat, se emite decizie de includere condiționată în Listă chiar dacă punctajul obținut în urma evaluării ar permite includerea necondiționată în Listă."

24. La anexa nr. 2 secțiunea II, după punctul 3 se introduce un nou punct, punctul 31, cu următorul cuprins:

"31. În cazul în care instanța judecătorească dispune printr-o hotărâre judecătorească executorie obligarea ANMMDMR la soluționarea unei cereri formulate de către un petent pentru a include un medicament în Listă, ANMMDMR

va proceda cu prioritate la analizarea cererii și va emite un raport de evaluare motivat, care va sta la baza deciziei, conform modelului din anexa nr. 6 la ordin. Decizia este comunicată petentului în termen de maximum 7 zile lucrătoare de la emiterea acesteia. De asemenea, solicitantul este informat despre căile de atac pe care le are la dispoziție conform legislației în vigoare, precum și despre termenele pentru exercitarea acestora."

25. La anexa nr. 3 punctul 2, litera d) se modifică și va avea următorul cuprins:

"d) dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene - declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă;"

26. Anexa nr. 6 se modifică și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

27. În tot cuprinsul ordinului, sintagma "Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale" se înlocuiește cu sintagma "Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România", sintagma "Departamentul evaluare tehnologii medicale" se înlocuiește cu sintagma "structura de specialitate cu responsabilități în evaluarea tehnologiilor medicale", iar sintagma "calendaristică" se înlocuiește cu sintagma "lucrătoare".

Art. II - (1) Pentru a asigura protecția adecvată a dreptului la viață al pacienților, pentru cererile de evaluare depuse înainte de intrarea în vigoare a prezentului ordin și nesoluționate prin emiterea unei decizii privind includerea, neinclusiunea, adăugarea, mutarea sau excluderea medicamentelor în/din Listă, în cazul în care dispozițiile prezentului ordin sunt mai favorabile, deținătorul autorizației de punere pe piață poate opta prin depunerea unei solicitări la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) de soluționare a cererii conform prevederilor prezentului ordin.

(2) Cererea prin care deținătorul autorizației de punere pe piață își exprimă opțiunea potrivit alin. (1) se depune la ANMDMR în termen de cel mult 10 zile de la data intrării în vigoare a prezentului ordin, sub sancțiunea decăderii, și va fi soluționată conform ordinii de prioritate stabilite de prezentul ordin.

Art. III - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Romică Andrei Baciuc,
secretar de stat

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR
MEDICALE DIN ROMÂNIA

DECIZIE

Nr. /

Văzând Cererea nr. depusă de către la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România pentru medicamentul

având în vedere raportul de evaluare întocmit de către Direcția evaluare tehnologii medicale din cadrul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, conform prevederilor Ordinului ministrului sănătății 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 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, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul dispozițiilor art. 7 alin. (4) din Legea nr. 134/2019 privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative,

președintele Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România decide:

1. - includerea necondiționată;
 - neinclusiunea;
 - excluderea;
 - includerea condiționată;
 - adăugarea;
 - mutarea;
 - notarea unei DCI compensate cu (*), (**), (***)1, (***)2;
 - eliminarea notării unei DCI compensate cu (*), (**), (***)1, (***)2
- a DCI:,
formă farmaceutică:,
concentrație:,

pentru indicația, în propunerea de Listă 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, sublista cu nivel de compensare

2. Prezenta decizie se va comunica solicitantului, Ministerului Sănătății și Casei Naționale de Asigurări de Sănătate.

Președintele Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale din România,

.....

Procesat de CL

C.J. DA

**ORDIN Nr. 1.418
din 7 august 2020**

**privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020
pentru aprobarea protocolului de tratament al
infecției cu virusul SARS-Cov-2**

Publicat în: Monitorul Oficial Nr. 719 din 10 august 2020

Văzând Referatul de aprobare al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății nr. NT 6.722 din 7.08.2020,

având în vedere prevederile art.16 alin. (1) lit. g) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare,

în temeiul prevederilor art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I - Anexa la Ordinul ministrului sănătății nr. 487/2020 pentru aprobarea protocolului de tratament al infecției cu virusul SARS-Cov-2, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 242 din 24 martie 2020, cu modificările ulterioare, se modifică și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

p. Ministrul sănătății,
Romică-Andrei Baciu,
secretar de stat

PROTOCOL de tratament al infecției cu virusul SARS-CoV-2

Având în vedere creșterea numărului de cazuri de COVID-19 pe teritoriul României, inclusiv a formelor severe de îmbolnăvire, și acumularea de noi date clinice, Comisia de boli infecțioase a Ministerului Sănătății propune un protocol de tratament revizuit; prima variantă a avut la bază un draft al colegilor infecționiști din Cluj. Acest protocol abordează cazul general al pacienților cu COVID-19, fără a aborda în detaliu situații particulare. Pentru realizarea acestui protocol am analizat prevederile documentelor emise de OMS și ECDC, ale ghidurilor terapeutice elaborate în China, Italia, Belgia, SUA (1 - 6) și alte materiale publicate de la realizarea versiunii anterioare.

Prin recomandările privind îngrijirea pacienților cu infecție cu SARS-CoV-2, prezentul protocol reprezintă un sprijin pentru deciziile comisiilor de politică ale medicamentului din cadrul unităților sanitare privind utilizarea "off-label" a unor medicamente potențial active.

Prezentul protocol terapeutic include principii grupate în următoarele capitole:

1. Medicație antivirală
2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent
3. Medicație anticoagulantă
4. Antibiotice și alte medicații antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)
5. Suportul funcțiilor vitale
6. Alte măsuri terapeutice

1. Medicație antivirală

Evoluția infecției SARS-CoV-2 are o fază inițială dominată de replicarea virală, cu o durată variabilă; în acest interval de timp pacientul trece printr-o perioadă presimptomatică și poate deveni simptomatic. Medicația antivirală trebuie administrată cât mai precoce după stabilirea diagnosticului (de dorit de la începutul perioadei simptomatice), urmărindu-se:

- limitarea riscului de trecere a pacientului către faza dominată de excesul de inflamație, în care apar mai frecvent manifestări severe de boală;
- reducerea duratei de evoluție a bolii și a spitalizării pacientului, ceea ce crește siguranța pacientului și reduce consumul de resurse pentru fiecare pacient în parte.

Persoanele cu infecție asimptomatică cu SARS-CoV-2 nu primesc tratament deoarece nu s-a demonstrat că ar reduce durata excreției virusului.

Antiviralele potențial active împotriva SARS-CoV-2 sunt:

- (Hidroxi)clorochina

Hidroxiclorochina a demonstrat activitate in vitro împotriva SARS-CoV-2, precum și unele rezultate pozitive în tratamentul pacienților cu COVID-19. Yao X. și colaboratorii au descoperit că, în comparație cu clorochina, hidroxiclorochina inhibă SARS-CoV-2 de 7,6 ori mai eficient in vitro (7). Hidroxiclorochina este mai bine tolerată față de clorochină și are mai puține interacțiuni medicament-medicament; în plus, a fost utilizată pe scară largă și în tratamente de durată în reumatologie, la doze mai mari chiar decât cele folosite frecvent în tratamentul COVID-19 (600 mg/zi față de 400 mg/zi), fără a genera efecte adverse în proporții semnificative. (Hidroxi)clorochina modifică pH-ul de la suprafața membranei celulare și, astfel, inhibă fuziunea virusului cu membrana celulară. De asemenea, poate inhiba replicarea acidului nucleic, glicozilarea proteinelor virale, asamblarea virusului și eliberarea virusului din celula infectată. Gautret P. și colaboratorii au evaluat 42 de pacienți și se indică o debarasare de virus mai rapidă la pacienții cu COVID-19 care au primit hidroxiclorochină (8). Balanța beneficii/riscuri posibile (eficiența in vitro, posibila eficiență în clinică și riscul redus de efecte adverse) a plasat hidroxiclorochina drept o alternativă terapeutică antivirală, obținându-se inclusiv autorizația provizorie de utilizare în SUA (9). Ulterior au apărut date contradictorii privind eficiența clinică a hidroxiclorochinei:

- ineficiență și efecte adverse: un studiu randomizat asupra a 150 de pacienți a arătat lipsa scăderii semnificative a duratei până la negativare SARS-CoV-2 și creșterea efectelor adverse la pacienții tratați cu hidroxiclorochină (10), alte studii au arătat că nu reduce letalitatea și nici necesarul de terapie intensivă (11, 12);

- eficiență: un studiu efectuat asupra a 2.541 de pacienți în SUA arată o reducere a riscului de deces prin COVID-19 la pacienți cu formă severă de boală, cu 66% în cazul tratamentului cu hidroxiclorochină comparativ cu tratamentul standard: 13,5% versus 26,4% (13).

Un impact important privind percepția asupra eficienței hidroxiclorochinei au avut trei decizii:

- întreruperea înrolării de pacienți în cadrul studiului RECOVERY derulat în Marea Britanie, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (4 iunie 2020);

- suspendarea la 15 iunie 2020 a autorizației provizorii acordate de FDA pentru utilizarea hidroxiclorochinei în tratamentul COVID-19;

- întreruperea înrolării de pacienți în cadrul studiului SOLIDARITY organizat de OMS, în grupul celor care primeau hidroxiclorochină, din cauza lipsei de eficiență în reducerea mortalității prin COVID-19 (17 iunie 2020).

În România, hidroxiclorochina a fost folosită pe scară largă în scop terapeutic și uneori pentru prevenirea apariției de forme severe de COVID-19; datele negative și efectele adverse înregistrate au limitat prescrierea sa. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente.

Un aspect particular dezbătut este asocierea hidroxiclorochinei cu azitromicina. Datele inițiale au sugerat o potențare importantă a eficienței clinice; ulterior, au fost publicate rezultate care nu au regăsit un asemenea beneficiu. Administrarea concomitentă a două medicamente care pot alungi QT pledează

împotriva acestei asocieri; două studii au găsit o alungire semnificativă a QT la mai mult de 10% dintre pacienții tratați cu această asociere (14, 15).

Situația rezistenței bacteriene în România reprezintă un contraargument suplimentar la utilizarea azitromicinei. Societatea Americană de Boli Infecțioase recomandă utilizarea cu prudență a (hidroxi)clorochinei și evitarea asocierii dintre hidroxiclorochină și azitromicină (6).

- Inhibitorii de protează

Lopinavirul este un inhibitor de protează utilizat pentru a trata infecția HIV, asociat cu ritonavir pentru creșterea disponibilității sale. Lopinavirul are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (16). Datele clinice publicate până în prezent sunt discordante. Trei studii observaționale nu au decelat o reducere a duratei de excreție a virusului comparativ cu favipiravir sau cu placebo (17 - 19), în timp ce un alt studiu a evidențiat o eliminare mai rapidă a virusului în cazul administrării precoce, în faza inițială virală (20). Într-un studiu clinic randomizat efectuat asupra a 199 de pacienți cu forme medii și severe, Cao B. și colaboratorii au arătat că lopinavir/ritonavir a determinat o regresie mai rapidă a simptomelor și a redus rata de decese fără ca diferența să atingă pragul semnificației statistice; de menționat că inițierea tratamentului viral s-a făcut relativ tardiv în acest studiu (21). Într-un alt studiu simplu-orb (ELACOI Trial) cu 44 de pacienți cu forme ușoare-medii (Erată G&G: ușoare-medii) de boală, lopinavir/ritonavir a generat mai multe efecte adverse și nu a redus durata de excreție virală în comparație cu umifenovir sau cu placebo (22). Efectele adverse care au apărut la pacienții din studiul derulat de Cao B. și colaboratorii au determinat întreruperea administrării sale în 14% din cazuri (21).

Aceste rezultate au determinat un recul al utilizării lopinavir/ritonavir pentru tratamentul COVID-19. Totuși, având în vedere datele favorabile existente, acest medicament rămâne încă o alternativă, în absența unor medicamente mai eficiente. Un plus suplimentar este legat de forma de administrare lichidă - utilizabilă la pacientul intubat orotraheal și la nou-născut.

Darunavir/Cobicistat a fost utilizat ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența cu el este mult mai limitată (4,5); producătorul darunavir/cobicistat afirmă lipsa de eficiență in vitro a acestuia împotriva SARS-CoV-2 și nu recomandă folosirea la pacienți cu COVID-19 (23), așa încât utilizarea sa nu mai este justificată. Darunavir asociat cu ritonavir a fost utilizat tot ca alternativă la pacienții care nu tolerează lopinavir/ritonavir, dar experiența este limitată.

- Remdesivir

Remdesivirul este un antiviral potențial util pentru tratamentul COVID-19, care inhibă ARN polimeraza ARN dependentă, blocând prematur transcripția ARN (24). Are activitate in vitro împotriva coronavirusurilor, inclusiv împotriva SARS-CoV-2 (25, 26). Datele obținute în studii clinice în tratamentul COVID-19 au fost contradictorii; Wang Y. și colaboratorii au inclus 237 de pacienți într-un studiu comparativ remdesivir versus placebo, care a fost întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență și a unei rate sporite de efecte adverse: 12% față de 5% placebo (27). Beigel J. și colaboratorii, într-un studiu care include 1.063 de pacienți cu

forme severe tratați cu remdesivir versus placebo, au evidențiat un beneficiu discret în termeni de mortalitate: 8% versus 11,9% ($p=0,06$) și de durată până la ameliorare: 11 zile față de 15 zile, $p = 0,01$ (28). Goldman J.D. și colaboratorii au arătat o eficiență similară pentru durata de tratament de 5 zile și, respectiv, de 10 zile (29).

În prezent este utilizat în studii clinice, poate fi obținut pentru utilizare compasională individuală pentru gravide sau pentru copii peste 12 ani cu forme severe de COVID-19 (30) și există un program de "acces precoce" în mai multe state ale Uniunii Europene, prin care autoritatea națională gestionează utilizarea unei cantități de remdesivir, pe baza unei înregistrări provizorii a produsului în Europa (31).

Indicația actuală se armonizează cu principiul general al utilizării antiviralelor, cât mai precoce după debutul simptomatologiei, fiind mai eficient la pacienți cu hipoxie care nu au necesitat încă ventilație mecanică sau oxigenare extracorporeală transmembranară (6); durata de administrare a devenit mai flexibilă, 5 - 10 zile (durata maximă pentru pacienți intubați), în funcție de evoluția clinică și de negativarea testelor PCR SARS-CoV-2. Dozele recomandate sunt de 200 mg în prima zi (100 mg la 12 ore) și 100 mg în zilele următoare, în perfuzie endovenoasă, după diluare în ser fiziologic; durata administrării trebuie să fie de minimum 30 de minute (31).

- Alte antivirale potențial active

Umifenovirul are efect împotriva virusurilor gripale și este utilizat în această indicație în Rusia și în China; acțiunea antivirală se bazează pe blocarea pătrunderii virusului în celule (inhibitor de fuziune) și pe efectul imunomodulator. Un avantaj al său este reprezentat de efectele adverse reduse. În cadrul epidemiei de infecții cu SARS-CoV-2 din China, umifenovirul a fost utilizat în asociere cu alte virale; Deng L. și colaboratorii au constatat că la pacienții cu pneumonii necomplicate în cadrul COVID-19 asocierea umifenovirului cu lopinavir/ritonavir a permis debarasarea mai rapidă de virus la nivel nazofaringian și o mai rapidă regresie a modificărilor imagistice pulmonare față de pacienții care au primit monoterapie cu lopinavir/ritonavir (32). În prezent există două studii clinice în derulare în care este evaluat efectul umifenovirului, comparat cu lopinavir/ritonavir, respectiv cu tratamentul standard fără antivirale. Umifenovirul poate fi folosit și la copiii peste 12 ani în cazul infecției cu SARS-CoV-2.

Având în vedere rezultatele favorabile comunicate și rata redusă de efecte adverse legate de administrarea sa, umifenovirul reprezintă o soluție pentru utilizarea în locul unui alt antiviral mai dificil de tolerat (lopinavir/ritonavir, remdesivir sau hidroxiclorochină).

Favipiravirul este un inhibitor al ARN-polimerazei care s-a utilizat pentru gripă și infecția cu virus Ebola. El a fost inițial produs în Japonia, dar din cauza efectelor teratogene în Japonia utilizarea sa este autorizată doar pentru situații speciale cum ar fi epidemii sau infecții emergente cu virusuri gripale. În cazul infecției cu SARS-CoV-2, favipiravirul a avut o eficacitate superioară în privința eradicării virale și a regresiei imaginilor pulmonare atât față de lopinavir/ritonavir, cât și față de umifenovir (33, 34). Dozele folosite au fost cele înregistrate pentru

gripă: 1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore timp de 7 - 14 zile. Nu este indicat la copii și a fost folosit în China la pacienți din grupe de vârstă fertilă doar dacă aveau testul de sarcină negativ și întotdeauna asociat cu medicație contraceptivă pe durata tratamentului și minimum șapte zile după oprirea lui; bărbaților li s-a recomandat utilizarea prezervativului pentru cel puțin o săptămână după externare.

Având în vedere criteriile selective de includere, necesitatea informării pacienților, necesitatea administrării de contraceptive care pot avea interacțiuni medicamentoase semnificative, favipiravirul rămâne o alternativă terapeutică pentru cazurile în care alte antivirale nu sunt disponibile și în care toate condițiile menționate pentru evitarea pentru administrarea în siguranță sunt îndeplinite, de exemplu, la pacientele aflate la menopauză.

Tabel 1 - Medicație cu efect antiviral propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Hidroxiclorochină*)	2 x 400 mg/zi în prima zi (2 x 2 tb/zi), apoi 2 x 200 mg/zi (2 x 1 tb/zi) Copii: 5 mg/kgc/zi în 2 prize	5 - 7 zile	Tulburări de ritm/conducere
Lopinavir/Ritonavir***)	2 x 400/ 100 mg/zi Copii: 2 x 300/75 mg/m ² /zi	7 - 14 zile	Diaree (40,9%), greață (40,9%), stomatită (18,2%), anemie (45,0%), leucopenie (40,0%)
Umifenovir	3 x 200 (400) mg/zi	10 zile	
Favipiravir	1.600 mg la 12 ore în prima zi, apoi 600 mg la 12 ore 1.800 mg la 12 ore în prima zi, apoi 800 mg la 12 ore****)	10 zile	Teratogen#), hiperuricemie (5%)##), diaree (4,8%)##)
Remdesivir	200 mg/ zi în ziua 1 apoi 100 mg/zi Copii sub 40 kg: 5 mg/kgc/zi în ziua 1, apoi 2,5 mg/kgc/zi	5 - 10 zile	Citoliză hepatică, flebite, constipație, greață

*) De efectuat EKG zilnic pentru evaluare QT; Contraindicații: QT > 500 msec; analiza beneficiu-risc în cazul gravidelor.

**) Nu se folosesc asocieri de lopinavir/ritonavir cu hidroxiclorochină și/sau azitromicină la pacienții cu probleme cardiace cu risc de aritmii prin alungire de QT.

***) Comprimatele de lopinavir/ritonavir pierd aproximativ jumătate din eficacitatea lor.

****) Pentru aceste doze, toxicitatea favipiravirului nu este suficient studiată.

#) Se folosește doar împreună cu mijloace de contracepție la pacientele de vârstă fertilă și la pacienții cu capacitate de procreare.

##) Rata efectelor adverse provine din studii efectuate cu doze mai mici decât cele propuse.

În concluzie, tratamentul antiviral ar trebui început cât mai rapid după debutul simptomatologiei; în formele moderate-severe/ critice se vor include de câte ori este posibil două antivirale, întrucât nu există date certe privind eficiența ridicată a vreunuia dintre cele utilizabile. Alegerea antiviralelor va depinde de efectele adverse posibile, de patologiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre antivirale la un moment dat. Forma de administrare influențează de asemenea alegerea antiviralelor - de preferat, remdesivir iv și/sau lopinavir/ritonavir sirop pentru pacienții intubați orotraheal.

2. Medicație imunomodulatoare, inclusiv plasma de convalescent

Faza inițială infecțioasă este urmată la unii pacienți de o a doua etapă, în care este exacerbat răspunsul inflamator-imun; în plan clinic aceasta este asociată cu recrudescența/agravarea simptomatologiei, mai ales a celei pulmonare, și o parte importantă dintre cazurile cu evoluție nefavorabilă sunt reprezentate de pacienți cu răspuns inflamator excesiv ("furtună de citokine"), de multe ori, adulți fără patologii anterioare semnificative. În același timp, un alt subset de pacienți poate avea un deficit de imunitate care împiedică realizarea controlului infecției cu SARS-CoV-2 și predispune la suprainfecții (mai frecvent, pacienți din grupele clasice de risc). Este importantă monitorizarea biologică cât mai amplă pentru a surprinde momentul accentuării reacției inflamatorii (eliberării excesive de citokine), cu ajutorul: proteinei C reactive în creștere, hemogramei (limfopenie, trombocitopenie), feritinei crescute, IL-6 în creștere, creșterii nivelului de fibrinogen și de D-dimeri, creșterii LDH.

Prin administrarea de medicație imunomodulatoare se încearcă reducerea riscului de evoluție nefavorabilă, inclusiv deces, la aceste categorii de pacienți. Efectele benefice pot fi contrabalansate de o imunodepresie prea intensă, cu întârzierea eradicării infecției cu SARS-CoV-2 și posibile reactivări de infecții cronice: tuberculoză, pneumocistoză, hepatite virale cronice.

Principalele încercări terapeutice în acest scop s-au bazat pe: corticoizi sistemici, imunosupresoare/modulatoare, plasmă de convalescent.

Corticoizi sistemici

Corticoizii reprezintă un tratament important în controlul sindromului de eliberare excesivă de citokine. Utilizați la pacienți cu detresă respiratorie acută în cadrul COVID-19, corticoizii au permis reducerea semnificativă a letalității, la 46% față de 62% la cei care nu au primit corticoizi (35). Un argument important în favoarea utilizării lor au fost datele preliminare ale studiului RECOVERY; cei 2.104 pacienți care au primit 6 mg de dexametazonă zilnic (până la externare sau maximum 10 zile) au avut o rată a letalității semnificativ mai redusă: 22,9% față de 25,7% între ceilalți 4.321 de pacienți; beneficiul s-a regăsit pentru diverse categorii de pacienți hipoxici, dar nu și pentru cei care nu necesitau oxigen suplimentar (36).

De aceea, indicația specifică este în cazurile de COVID-19 cu exces de inflamație (valori crescute/în creștere ale parametrilor de inflamație monitorizați, vezi supra) și eventual cu pneumonie în evoluție (polipnee, scăderea SpO₂ sub 93% și a presiunii arteriale de oxigen), când administrarea ar trebui să se inițieze cât mai rapid: dexametazonă, iv, 8 - 24 mg/zi, pentru 7 - 10 zile, eventual metilprednisolon. Durata și doza se decid în funcție de evoluția pacientului. Corticoizii nu sunt indicați la pacienții care mențin o funcție respiratorie satisfăcătoare fără aport suplimentar de oxigen, la care beneficiul nu este evident, dar efectele adverse sunt la fel de frecvente ca și la alte grupe de pacienți (6).

La pacienți cu COVID-19 este justificat să se administreze corticoizi și în alte câteva situații:

- la pacienții care au o altă indicație de utilizare a acestora cum ar fi criza de astm bronșic, BPCO acutizat sau insuficiența suprarenaliană;

- în caz de șoc septic neresponsiv la amine vasopresoare (HHC, de regulă 50 mg la 6 ore).

Imunomodulatoare

- Tocilizumab

Acest antagonist de receptor de IL-6 a fost folosit la un subgrup de pacienți cu forme severe de COVID-19 la care există o activare excesivă a inflamației ("furtună de citokine"). Identificarea pacienților care ar beneficia de administrarea de tocilizumab se poate face pe baza unor parametri cum ar fi creșterea nivelului feritinei, scăderea numărului de limfocite și de trombocite, creșterea proteinei C reactive, a fibrinogenului și a nivelului de D-dimeri (37). Există date comunicate de Xu X. și colaboratorii privind eficiența tocilizumabului la o serie de 21 de pacienți din China; în urma administrării a 1 - 2 doze de tocilizumab s-au obținut afebrilitate la toți pacienții, scăderea necesarului de oxigen și corecția parțială a limfopeniei (38). Somers E.C. și colaboratorii într-un studiu observațional asupra a 154 de pacienți cu COVID-19 care necesitau ventilație mecanică au evidențiat o scădere a letalității cu 45%, în pofida unei dublări a riscului de suprainfecție bacteriană (54% față de 26%) (39). Rojas-Martel G. și colaboratorii au efectuat un studiu caz-control în care au fost incluși 193 de pacienți cu forme severe de COVID-19; a fost evidențiată o letalitate ceva mai redusă la pacienții care au primit tocilizumab (52% vs 62%), iar diferența a fost semnificativă pentru pacienții care nu au avut ventilație mecanică, 6% vs 27% (40).

În experiența clinică a autorilor, rezultatele obținute cu tocilizumab asociat cu corticoizi au fost favorabile, în urma administrării unor doze de 8 mg/kgc, repetat la 8 - 12 ore, până la maximum 3 administrări.

- Anakinra

Anakinra este un antagonist de receptori de IL-1, înregistrat în prezent în tratamentul poliartritei reumatoide și al bolii Still; se administrează subcutanat, 100 mg/zi, dar în forme severe de boli inflamatorii se poate ajunge la 400 mg/zi. Pentru tratamentul sepsisului sever au fost folosite off-label doze de până la 3.600 mg/zi în perfuzie continuă, timp de câteva zile, fără reacții adverse mai frecvente în raport cu dozele standard. Primele date publicate sunt favorabile. Navarro-Millan I. și colaboratorii au evaluat 11 pacienți care au primit anakinra într-un spital din

New York; cei șapte la care tratamentul s-a inițiat în primele 36 de ore de la instalarea insuficienței respiratorii nu au ajuns la ventilație mecanică, iar din ceilalți patru pacienți, la care prima doză s-a administrat după mai mult de patru zile de hipoxie, au supraviețuit trei (41). Într-un alt studiu derulat în Franța, din 52 de pacienți tratați cu anakinra 25% au necesitat terapie intensivă, față de 73% într-un grup control de 44 de pacienți tratați anterior în același spital (42).

În cazul COVID-19 s-a recurs la utilizarea subcutanată sau intravenoasă de 200-400 mg/zi, doze zilnice în scădere, timp de 7 - 10 zile.

Nu au fost publicate rezultate suficiente pentru alte imunomodulatoare: siltuximab (o serie de 30 de cazuri tratate în Italia, cu evoluție mai bună față de pacienții cu tratament standard), baricitinib (o serie de 12 pacienți cu pneumonie COVID-19, cu ameliorări clinice la toți pacienții), sarilumab (studiu întrerupt prematur din cauza lipsei de eficiență), rituximab.

Plasmă de convalescent

Administrarea de plasmă de convalescent pleacă de la premisa că fostul pacient imunocompetent după infecția cu SARS-CoV-2 va avea un nivel suficient de anticorpi protectivi pentru a putea fi folosiți în scopul limitării replicării virale și al mitigării răspunsului inflamator excesiv la un pacient cu COVID-19. Duan K. și colaboratorii au comunicat că la o serie de 10 pacienți cu COVID-19 având afectare respiratorie, care necesitau oxigen suplimentar și care au primit plasmă de convalescent alături de terapia standard în acel spital, s-a observat o ameliorare clinică și biologică (43). Li L. și colaboratorii au efectuat un studiu randomizat asupra a 103 pacienți care a evidențiat atât o reducere a letalității, cât și o rată mai mare de ameliorare clinică la 28 de zile, fără a se atinge diferențe semnificative statistic în raport cu pacienții care nu au primit plasmă de convalescent (44).

Pentru a folosi plasma pacientului sunt necesare:

- obținerea acordului donatorului după confirmarea vindecării sale;
- prezența de anticorpi anti SARS-CoV-2 în titru suficient; FDA recomandă un titru de anticorpi neutralizanți de minimum 1/160. Întrucât determinarea de anticorpi neutralizanți nu este de multe ori disponibilă, se recurge la determinarea titrului de anticorpi IgG prin metodă ELISA; un titru de peste 1/1350 se corelează în peste 80% din situații cu un titru suficient de anticorpi neutralizanți (45);
- testarea donatorului pentru îndeplinirea criteriilor de donare de sânge: absența infecțiilor transmisibile prin sânge și absența anticorpilor anti-HLA care cresc riscul de TRALI (transfusion related acute lung injury).

Apariția TRALI la un pacient cu formă severă de COVID-19 poate agrava semnificativ disfuncția respiratorie a unui pacient care are deja afectare respiratorie severă; de asemenea, s-au citat supraîncărcări volemice în urma transfuziei de plasmă la pacienți cu COVID-19. Într-o bază de date de 5.000 de pacienți care au primit plasmă de convalescent s-au înregistrat în primele ore 4 decese și alte 21 de accidente majore corelate cu administrarea: TRALI, supraîncărcare posttransfuzională și reacții alergice (46).

Legat de utilizarea plasmei de convalescent există incertitudini legate de:

- momentul optim al recoltării - având în vedere datele limitate privind dinamica anticorpilor, inclusiv scăderea rapidă a titrului IgG anti SARS-CoV-2, în primele 2 - 3 luni după vindecare (47, 48);

- calitatea testelor de detecție de anticorpi;

- doza de plasmă eficientă; au fost folosite doze de 200- 400 ml.

Această metodă terapeutică ar trebui folosită cât mai timpuriu la pacienții cu forme potențial severe de COVID-19; întrucât disponibilul de plasmă de convalescent eficientă este limitat în perioada actuală, considerăm că această metodă terapeutică ar trebui să fie utilizată prioritar la pacienții la care profilul de răspuns inflamator-imun este unul deficitar, la care imunosupresia este contraindicată. În prezent administrarea plasmei de convalescent se face în România conform Ordinului ministrului sănătății nr. 654/2020 privind aprobarea Metodologiei pentru colectarea, testarea, procesarea, stocarea și distribuția plasmei de la donator vindecat de COVID-19 din secțiile ATI și utilizarea monitorizată pentru pacienții critici cu COVID-19 din secțiile ATI, cu modificările și completările ulterioare.

Tabel 2 - Medicație imunomodulatoare propusă pentru tratamentul COVID-19

Medicament	Doze	Durată standard	Reacții adverse frecvente
Dexametazonă (alternativă de rezervă - metilprednisolon)	8 - 16 mg iv/zi (24 mg/zi la persoane cu obezitate)	7 - 10 zile	Iritație mucoasă digestivă, dezechilibrare diabet
Tocilizumab	8 mg/ kg (maximum 800 mg per administrare)	1 - 3 administrări la 8 - 12 ore interval între ele	Reactivări ale unor infecții: tuberculoză, hepatită cronică cu VHB, infecții herpetice, afectare hepatică până la insuficiență hepatică, perforație intestinală, hipercolesterolemie
Anakinra		7 - 10 zile	Afectare hepatică
Plasmă de convalescent	200 - 400 ml	o singură administrare	Disfuncție respiratorie acută (TRALI), supraîncărcare posttransfuzională, reacții alergice
În curs de evaluare: siltuximab, baricitinib, rituximab			

În concluzie, tratamentul imunomodulator este indicat unui subset de pacienți cu evoluție potențial severă și ar trebui inițiat cât mai rapid după debutul fazei inflamatorii, pe criterii de beneficiu/risc în funcție de nivelul eliberării de citokine, de riscul de infecții și alte efecte adverse asociate. O abordare terapeutică rațională ar include două etape: a) corticoizi și/sau imunomodulatoare de

administrare orală/subcutanată și b) imunomodulatoare administrate în bolus intravenos (exemplu - tocilizumab) asociate cu corticoizi. Tratamentul cu plasmă de convalescent se recomandă în prezent cu prioritate la pacienți cu forme severe, eventual cu infecții asociate COVID-19 și răspuns inflamator redus, pentru a compensa deficitul de răspuns imun. Alegerea imunosupresoarelor va depinde de efectele adverse posibile și de patologiile pacientului, precum și de disponibilitatea unuia sau altuia dintre imunomodulatoare la un moment dat.

3. Medicație anticoagulantă

Administrarea de anticoagulate la pacientul cu COVID-19 are:

- un scop profilactic, de a preveni apariția de evenimente trombotice majore și de microtromboze, în special în circulația pulmonară;
- un scop terapeutic, în cazul apariției de evenimente trombotice majore.

Datele acumulate arată că în cadrul COVID-19 există o stare procoagulantă evidentă, care poate agrava evoluția pacientului prin accentuarea disfuncției respiratorii, atât prin leziuni microscopice, de "coagulare intravasculară pulmonară", cât și prin tromboembolism pulmonar major. Au fost descrise de asemenea tromboze venoase profunde, repetate trombozări ale liniilor de acces vascular etc. Cui S. și colaboratorii au identificat tromboze venoase profunde la 20 dintre cei 81 de pacienți cu pneumonie severă internați în ATI, iar la 17 dintre aceștia nivelul D-dimerilor era crescut de mai mult de trei ori valoarea normală. Dintre cei 20 de pacienți, opt au decedat (49). Reciproc, administrarea terapeutică de heparine fracționate a determinat reducerea letalității la un lot de 449 de pacienți cu forme severe de COVID-19 și/sau valori ridicate ale D-dimerilor (50). Limitarea mobilizării pacienților în timpul internării și alterarea balanței hidrice pot crește acest risc de evenimente tromboembolice.

Evaluarea nivelului de D-dimeri, fibrinogen, trombocite este obligatorie și poate oferi un reper pentru evoluția cazului și durata administrării. Rezultatele lui Thachil J. și colaboratorii sunt de regulă concordante: niveluri crescute ale D-dimerilor și fibrinogenemiei și trombocitopenie corelate cu severitatea cazului; un nivel al D-dimerilor la evaluarea inițială de mai mult de patru ori normalul este considerat criteriu de severitate al bolii, indiferent de gradul disfuncției respiratorii (51). Prelungirea PT, APTT, creșterea D-dimerilor, scăderea fibrinogenului și a trombocitelor indică evoluție spre coagulare intravasculară diseminată (CID).

Recomandările sunt:

- nu sunt indicate anticoagulate la infecții cu SARS-CoV-2 asimptomatici;
- continuarea tratamentului anticoagulant de către pacienții care au tratament inițiat anterior pentru alte afecțiuni; dacă există interacțiuni medicamentoase cu tratamentul administrat pentru COVID-19 se trece la administrarea terapeutică de heparină cu greutate moleculară mică;
- profilaxie a trombozelor venoase profunde pentru toți pacienții simptomatici internați, cu doze standard de heparină fracționată (cele mai multe date fiind legate de beneficiul enoxaparinei, 40 mg/zi la adult cu greutate corporală normală, ajustat la obezi și la pacienți cu insuficiență renală); în caz de contraindicații pentru acestea (trombocite sub 25.000/mm³, hemoragie activă) se

va folosi fondaparinux - recomandare ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) sau dacă nu este disponibil se va recurge la profilaxia mecanică a trombozelor venoase profunde (51);

- profilaxia cu doze crescute de heparină (fracționată sau nu), administrate la 12 ore (doze "intermediare"), este preferată în mai multe clinici la unii pacienți cu factori de risc pentru tromboze profunde și cu forme mai severe de COVID-19, de exemplu pentru pacienții din terapie intensivă sau după externarea din terapie intensivă (52), la cei cu sindrom de furtună citokinică și creșterea semnificativă a D-dimerilor și/sau fibrinogenului; date nepublicate din China indică un beneficiu cert dacă valorile D-dimerilor sunt de peste șase ori normalul (53);

- tratament anticoagulant pentru pacienții cu tromboze profunde venoase, cu trombozarea repetată a liniilor de abord vascular sau cu trombembolism pulmonar, cu heparină nefracționată sau fracționată;

- profilaxia anticoagulantă după externare se va administra selectiv pacienților care se recuperează după o formă severă de COVID-19, mai ales la cei peste 40 de ani, imobilizați, cu antecedente personale de patologie trombotică sau cu nivelul D-dimerilor mai mare decât dublul normalului; durata recomandată este de 7 - 14 zile pentru enoxaparină și șase săptămâni pentru rivaroxaban sau betrixaban după externare (54).

În plus, considerăm că pacienții cu agravarea disfuncției respiratorii ar trebui să primească anticoagulant în doză terapeutică până la efectuarea unei tomografii computerizate care să infirme leziuni trombembolice pulmonare; în cazul în care efectuarea acestei explorări nu este posibilă, pacientul va rămâne cu doze terapeutice de anticoagulant pentru durata necesară corectării problemei respiratorii și normalizării nivelului de D-dimeri.

Încadrarea pacienților în una sau alta dintre aceste indicații se revaluează în funcție de evoluția clinică și a datelor de laborator.

Terapia de salvare în cazul eșecului administrării de heparinice în trombembolism pulmonar depășește obiectivul acestui protocol.

În concluzie, administrarea profilactică de anticoagulant sau continuarea tratamentului anticoagulant preexistent este indicată tuturor pacienților simptomatici cu COVID-19 dacă nu au o contraindicație absolută. Administrarea de doze mari de anticoagulant (intermediare sau chiar terapeutice) se face pentru indicațiile standard, dar și pentru pacienți cu COVID-19 cu agravarea suferinței respiratorii și/sau cu sindrom inflamator marcat ("furtună citokinică").

4. Antibiotice și alte antiinfecțioase (cu excepția celor specifice COVID-19)

Administrarea de antibiotice și alte antiinfecțioase la pacienții cu COVID-19 are ca obiective:

- tratarea infecțiilor inițiale asociate COVID-19 (de exemplu, pneumonii bacteriene);

- tratarea infecțiilor asociate asistenței medicale, mai frecvent respiratorii, dar și cu alte localizări: de părți moi, infecții sistemice și șoc septic, a infecțiilor cu C difficile;

- o situație aparte o reprezintă reactivarea unor infecții la pacienții care primesc tratament imunosupresor (tuberculoză, infecții herpetice, pneumocistoză etc.).

În prima perioadă de evoluție a bolii, pacientul cu COVID-19 poate avea infecții bacteriene concomitente, de regulă respiratorii, procalcitonină serică crescută de la început sau în creștere, leucocitoză cu neutrofilie, aspect radiologic de opacități pulmonare alveolare, d-Dimeri $>1 \mu\text{g/ml}$ (55). Riscul de infecții bacteriene concomitente pare să fie semnificativ mai mic decât la pacienții cu gripă. În cazul unor astfel de manifestări este util un screening bacteriologic cu testarea prezenței urinare de antigene de pneumococ sau de Legionella, serologii pentru bacterii atipice, hemoculturi. Antibioticele recomandate în pneumonie precoce instalată sunt cele recomandate pentru formele comunitare: amoxicilină clavulanat 1,2 g iv la 8 ore + doxiciclină 100 mg la 12 ore sau moxifloxacină 400 mg/zi (pentru gravide: ceftriaxonă + azitromicină); durata de administrare nu va depăși 5 - 7 zile. În mod anecdotic doxiciclinei i-a fost atribuit un rol favorabil suplimentar, de posibil inhibitor al IL-6 (56). Fluorochinolona și macrolidele (inclusiv azitromicina) ar fi de evitat la pacienții cu tulburări de ritm sau de conducere din cauza riscului de a declanșa asemenea manifestări prin alungirea intervalului QT. Deși unele studii semnalează eficiența azitromicinei în asociere cu hidroxiclorochina, există și date contrarii, așa încât nu se poate susține includerea acestui antibiotic în tratamentul standard al COVID-19 și/sau al coinfecțiilor bacteriene în condițiile rezistenței frecvente a pneumococilor și probabil și a *Mycoplasma pneumoniae* la macrolide în România (8, 57).

Apariția pneumoniei asociate ventilației mecanice a fost rară la pacienții cu COVID-19, chiar dacă durata medie de ventilație a fost de aproximativ trei săptămâni; într-o analiză a 150 de cazuri îngrijite la Wuhan, suprainfecția bacteriană a fost consemnată la 1% dintre cei care au supraviețuit și la 16% dintre cei care au decedat. În cazul apariției unei pneumonii asociate ventilației mecanice se va utiliza o schemă de tratament adaptată circulației microbiene din respectivul serviciu de terapie intensivă (58). Într-o metaanaliză Lippi M arată că valori ale procalcitoninei serice de peste 0,5 ng/ml sunt corelate cu risc sporit de evoluție nefavorabilă (59).

După administrarea de imunosupresoare pentru controlul inflamației excesive pacientul trebuie supravegheat pentru riscul de suprainfecții bacteriene și de reactivare a unor infecții latente; pentru a putea evalua cât mai corect aceste riscuri, recomandăm alături de anamneză și recoltarea și stocarea unei probe de sânge anterior primei administrări de imunosupresor, din care să se poată efectua teste serologice (HSV), Quantiferon TB-Gold, alte teste.

În concluzie, administrarea de medicație antiinfecțioasă, în afara celei specifice pentru COVID-19, este indicată cu prudență și selectiv. Utilizarea corectă a anamnezei, a examenului fizic, a testelor biologice (procalcitonina și hemoleucograma), a explorărilor imagistice și a testelor microbiologice (hemoculturi, alte examene) poate permite identificarea pacienților care necesită antibiotice pentru rezolvarea problemelor infecțioase asociate COVID-19. Având în vedere relativa raritate a infecțiilor asociate acestui sindrom, situația actuală ar

trebui să aibă o consecință neintenționată favorabilă, și anume limitarea presiunii de selecție de microorganisme rezistente la antibiotice și restrângerea circulației acestor microorganisme.

5. Suportul funcțiilor vitale

Îngrijirea pacienților cu forme severe și critice de COVID-19 se va face de către medici de terapie intensivă. Deși în cele câteva luni care au trecut de la debutul pandemiei au fost descrise multiple sindroame care pot pune în pericol prognosticul pacientului cu COVID-19 (disfuncții hemodinamice, insuficiență renală acută, suprainfecții bacteriene severe), principalul risc vital rămâne afectarea respiratorie severă și de aceea o atenție deosebită trebuie acordată monitorizării funcției respiratorii la pacientul COVID-19. Scăderea saturației de O₂ la 92% în aerul atmosferic la pacienți în repaus, fără suferință respiratorie anterioară, impune evaluarea rapidă a gazometriei arteriale și îmbogățirea aerului inspirat cu oxigen; măsuri suplimentare pentru reducerea hipoxemiei sunt decise de medicul de terapie intensivă. Obiectivul este de a evita agravarea hipoxiei tisulare fără a recurge pe cât posibil la intervenții mai invazive precum ventilația mecanică cu IOT sau oxigenarea extracorporeală. Dintre metodele posibile de intervenție este de avut în vedere că ventilația noninvazivă este o procedură care comportă un risc ridicat de aerosolizare de SARS-CoV-2, mai ales în varianta de ventilație pe mască.

Elementele de detaliu în această privință depășesc scopul acestui protocol terapeutic.

6. Alte măsuri terapeutice pot fi utile în majoritatea cazurilor:

- combaterea febrei (acetaminofen), a mialgiilor;
- combaterea insomniilor;
- limitarea anxietății pentru ameliorarea stării generale - lorazepam;
- combaterea greței, vărsăturilor - metoclopramid, ondasetron, eventual dexametazonă;
- la pacienții cu secreții respiratorii vâscoase se poate recurge la fluidifierea secrețiilor prin nebulizări cu soluție hipertona și beta-mimetice;
- profilaxia escarelor la pacientul imobilizat/sever impune modificarea poziției la fiecare două ore;
- profilaxia ulcerului de stres prin antisecretoarii gastrice și nutriție enterală;
- există un risc de potențare a activității între statine și inhibitorii de protează asociați cu ritonavir; de aceea este propusă limitarea dozei de atorvastatin la 20 mg/zi;
- în formele cu inflamație importantă și/sau hipoxemie la pacienți diabetici riscul de cetoacidoză este mai mare și se recomandă corectare cu insulină cu acțiune rapidă;
- întreruperea fumatului.

Intervenții terapeutice controversate sau aparent inutile

Deși s-a discutat necesitatea înlocuirii inhibitorilor ACE și/sau a sartanilor din tratamentul pacientului cu COVID-19, Societatea Europeană de Cardiologie a emis la 13 martie 2020 o recomandare de a fi menținute în schemele de tratament; o recomandare identică a fost emisă în SUA în 17 martie 2020 de către Asociația Americană de Cardiologie (60, 61).

A existat o reticență privind utilizarea AINS în tratamentul COVID-19, exprimată public pe scară largă în Franța în martie 2020, legată de inhibarea efectului benefic al inflamației în cazuri de COVID-19 cu severitate redusă-medie. Nu există date clinice prin care să fie susținută această afirmație; este însă rațional de a fi prudenți la reacțiile adverse cum ar fi cele renale sau pe mucoasa digestivă. Pacienții aflați în curs de tratament cu AINS pentru diverse afecțiuni îl pot continua dacă nu există interacțiuni medicamentoase majore cu medicația pentru COVID-19, cu monitorizarea efectelor adverse ce pot apărea.

Sunt considerate inutile sau chiar nocive: imunoglobuline de administrare intravenoasă, refacerea volemiei cu soluții coloidale (discutabil pentru albumină) (58).

Tabelul 3 - Tratament propus în funcție de severitatea cazului de COVID-19

Forma de boală (severitate)	Tratament recomandat	Durata recomandată
Asimptomatic	NU	-
Ușoară - IACRS	Un antiviral disponibil Profilaxie anticoagulantă recomandată (obligatorie la pacienții internați) dacă nu au tratament anticoagulant deja în curs pentru alte indicații	7 zile
Medie Pneumonie fără criterii de severitate	Antivirale (de preferat două antivirale) de administrat cât mai timpuriu Anticoagulante - profilaxie, doze intermediare sau terapie Dexametazonă (sau metilprednisolon) 7 - 10 zile +/- alte imunomodulatoare	Depinde de evoluția pacientului
Severăa)/ Criticăb)	Antivirale (rol clinic discutabil dincolo de 12 - 14 zile de la debutul simptomelor; se menține indicație epidemiologică) + anticoagulant terapeutic + dexametazonă (corticoid), 7 - 10 zile + tocilizumab (la pacienții cu inflamație excesivă*), eventual alte imunomodulatoare**) +/- plasmă de convalescent +/- antibiotice	Depinde de evoluția pacientului

a) Sever = minimum unul dintre: frecvența respiratorie $\geq 30/\text{min.}$ ($\geq 40/\text{min.}$ la preșcolar); $\text{SaO}_2 \leq 93\%$; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$; infiltrate pulmonare care cresc cu mai mult de 50% în 24 - 48 de ore.

b) Critic = minimum unul dintre: detresă respiratorie acută; sepsis; alterarea conștienței; MSOF.

*) Pentru tocilizumab 1 - 3 doze de 8 mg/kg la 8 - 12 ore interval.

***) În caz de indisponibilitate a tocilizumabului sau inițiere mai devreme la pacientul cu inflamație în creștere semnificativă.

Durata de tratament este una orientativă, ea se poate prelungi sau scurta în raport cu evoluția pacientului, fără a se reduce sub cinci zile (cu condiția să nu apară efecte adverse severe). Monitorizarea pacientului se face clinic și biologic — biochimie zilnic la pacientul cu forme medii-severe-critice; repetarea imagisticii și a testelor biologice se face obligatoriu în regim de urgență în caz de agravare clinică.

Testarea prezenței ARN viral în materiile fecale nu este justificată pe baza datelor existente.

Acest protocol se bazează pe următoarele referințe:*)

*) Referințele sunt reproduse în facsimil.

1) Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>.

2) European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19, 8 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020

3) Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition), China National Health Commission; March 4, 2020

4) Interim clinical guidance for patients suspected of/confirmed with COVID-19 in Belgium, 19 mars 2020; Version 4. https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-9_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf

5) GiViTI COVID19 meeting 10.03.2020 - intensive care patients

6) IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (accesat la 17 iulie 2020).

7) Yao X, Ye F, Zhang M et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clinical Infectious Diseases*, 2020 Mar 9. pii: ciaa237.

8) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

9) <https://www.fda.gov/media/136537/download> (accesat la 12.04.2020)

10) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849. Published 2020 May 14. doi:10.1136/bmj.m1849

- 11) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- 12) Magagnoli J, Narendran S, Pereira F et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in US Veterans Hospitalized with COVID19, *Med* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
- 13) Arshada S, Kilgoreb P, Chaudhry ZS. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infec Dis*, 2020, 97: 396-403.
- 14) Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020.
- 15) Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.
- 16) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun; 178: 104786.
- 17) Yan D, Liu X-y, Zhu Y-n, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. 2020 doi: 10.1101/2020.03.22.20040832
- 18) Hu L, Chen S, Fu Y, et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.25.20037721.
- 19) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020;395:1054-62
- 20) Jin YH, Cai L, Cheng ZH et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Military Medical Research* (2020) 7:4.
- 21) Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
- 22) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 doi: 10.1101/2020.03.19.20038984
- 23) <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>
- 24) Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19.. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Mar 5: 101615

25) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11: 222.

26) Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30: 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.

27) Wang Y, Zhang D, Guanghua D et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, published online 29 april 2020, doi.org/10.1016/S0140- 6736(20)31022-9

28) <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advancedcovid-19>

29) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301

30) <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials> (accesat 12.04.2020)

31) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_ro.pdf (accesat la 18.07.2020)

32) Deng L, Li C, Zeng Q. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>

33) Cai Q, Yang M, Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>

34) Chang C, Huang J, Cheng Z et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.

35) Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.

36) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *NEJM.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436

37) Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, online March 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

38) Xu X, M Han, Li T et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with tocilizumab. In press.

39) Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa954, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>

40) Rojas-Martel G, Khalid M, Mukhtar O et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab: a case–controlled study, *QJM: An International Journal of Medicine*,

hcaa206, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa206>

41) Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A et al. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series *Arthritis Rheumatol.* 2020;10.1002/art.41422.

42). Huet T, Beaussier H, Voisin O et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393–400

43) Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 6. doi: 10.1007032/pn3as5.270034116811117 082020

44) Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *JAMA.* 2020;e2010044.

45) Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, et al. Relationship between Anti-Spike Protein Antibody Titers and SARS-CoV-2 In Vitro Virus Neutralization in Convalescent Plasma. *bioRxiv* 2020.

46) Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>.

47) Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 *J Med Virol.* 2020 Apr 3. doi: 10.1002/jmv.25820.

48) Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

49) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020. 10.1111/jth.14830.

50) Song JC, Wang G, Zhang W et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* (2020) 7:19 <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>

51) Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. published: 25 March 25, 2020 10.1111/jth.14810

52) Brigham and Womens Hospital – COVID19 Clinical Guidelines. Hematology. Accesat la 17 iulie 2020 la adresa [https://covidprotocols.org/protocols/hematology/#\)thrombotic-disease](https://covidprotocols.org/protocols/hematology/#)thrombotic-disease)

53) Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020. 10.1111/jth.14817.

54) Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE risk score and elevated D-Dimer identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4: e59-r65.

55) Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020, Mar 3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

56) Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I, Di Meo N. Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. *Dermatologic Therapy*, <https://doi.org/10.1111/dth.13437>

57) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

58) Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Medicine*. Accesat la <https://www.esicm.org/ssc-covid19-guidelines/>

59) Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A metaanalysis. *Clinica Chimica Acta*, 2020; 505: 190-191.

60) [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esccouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esccouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

61) Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>

Procesat de MM
C.J. AZ

Lista seriilor de medicamente retrase în trimestrul III 2020

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	Ranitidina LPH 150 mg	comprimate filmate	150 mg	ranitidina	Labormed Pharma SA	toate seriile	retragere voluntara de pe piata la nivel de farmacie, ca masura de precautie, a tuturor seriilor blocate la vanzare urmare a identificarii impuritatilor nitrozaminice	Retragere voluntara și distrugere	28.07.2020
2	Binocrit 30000 UI/0,75 ml	solutie injectabila in seringa preumpluta	30000 UI/0,75 ml	epoetina alfa	Hexal Biotech Forschungs GmbH-Germania/Sandoz GmbH-Austria	1905270026	retragere voluntara de pe piata la nivel de farmacie, urmare a obtinerii unor rezultate in afara specificatiei aprobate pentru parametrul "Met(54)Ox"	Retragere voluntara și distrugere	05.08.2020
3	Depakine 57,64 mg/ml	sirop	57,64 mg/ml	Valpro at de sodiu	Unither Liquid Manufacturing Franta/Sanofi Romania SRL	592, 595	retragere voluntara de pe piata la nivel de farmacie, ca masura de precautie, urmare a inregistrarii unei reclamatii de calitate in Polonia	Retragere voluntara și distrugere	10.08.2020
4	Orfiril Long 1000 mg	cutie x 50 mini-plicuri cu mini-comprimate cu eliberare prelungita	1000 mg	valproat de sodiu	Desitin Arzneimittel GmbH, Germania	18001949	retragere voluntara la nivel de distribuitor, urmare a obtinerii unui rezultat in afara specificatiei pentru parametrul "Dozare substanta activa"	Retragere voluntara și distrugere	27.08.2020
5	Binocrit 30000 UI/0,75 ml	solutie injectabila in seringa preumpluta	30000 UI/0,75 ml	epoetina alfa	Hexal Biotech Forschungs GmbH-Germania/Sandoz GmbH-Austria	1910020044	retragere voluntara de pe piata la nivel de farmacie, urmare a obtinerii unor rezultate in afara specificatiei aprobate pentru parametrul "Met(54)Ox" (urmare a extinderii	Retragere voluntara și distrugere	30.09.2020

							investigatiilor efectuate de producator)		
6	Binocrit 40000 UI/1 ml	solutie injectabila in seringa preumpluta	40000 UI/1 ml	epoetina alfa	Hexal Biotech Forschungs GmbH- Germania/Sandoz GmbH-Austria	1909040004, 1912130040, 2002030075	retragere voluntara de pe piata la nivel de farmacie, urmare a obtinerii unor rezultate in afara specificatiei aprobrate pentru parametrul "Met(54)Ox" (urmare a extinderii investigatiilor efectuate de producator)	Retragere voluntara și distrugere	30.09.2020
7	Analgex 400 mg/325 mg	comprimate filmate	400 mg/ 325 mg	combinatii (ibuprofen+ paracetamol)	Laropharm SRL	M02241	retragere voluntara la nivel de farmacie, urmare a identificarii unei erori de inscripiune a ambalajului secundar	Retragere voluntara și distrugere	30.09.2020

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de
ANMMDMR în trim. II 2020**

În trimestrul II 2020 s-au primit 13 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamentele care corespund următoarelor grupe terapeutice:

N02 - ANALGEZICE
L01 - ANTINEOPLAZICE
N02 - ANALGEZICE
N02 - ANALGEZICE
A03 –MEDICAMENTE PENTRU TULBURĂRI FUNCȚIONALE GASTROINTESTINALE
R01 - MEDICAMENTE NAZALE
R01 - MEDICAMENTE NAZALE
R01 - MEDICAMENTE NAZALE
R01 - MEDICAMENTE NAZALE
L02 - TERAPIA ENDOCRINĂ
C09 - MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ
C09 - MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ
N02 - ANALGEZICE

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMMDR în trim II 2020

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara deținătoare	Nr. APP		
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR ACCORD	conc. pt. sol. perf.	25mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LTD.	UK	13194	2020	01
ACICLOVIRUM	HERPEXID	crema	50mg/g	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	13295	2020	01
ACIDUM FOLICUM	ACID FOLIC BIOFARM	compr.	5mg	BIOFARM S.A.	ROMANIA	13262	2020	01
AMISULPRIDUM	AKTYPROL	compr.	200mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13270	2020	01
AMISULPRIDUM	AKTYPROL	compr.	400mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13271	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ZYKALOR	compr.	5mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13105	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ZYKALOR	compr.	10mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13106	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ZYKALOR	compr.	15mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13107	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ZYKALOR	compr.	20mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13108	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ZYKALOR	compr.	30mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13109	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ARIPIPRAZOL ACCORD HEALTHCARE	compr.	15mg	ACCORD HEALTHCARE B.V	OLANDA	13229	2020	01
ARIPIPRAZOLUM	ARIPIPRAZOL ACCORD HEALTHCARE	compr.	10mg	ACCORD HEALTHCARE B.V	OLANDA	13228	2020	01
AZACITIDINEUM	AZACITIDINA ZENTIVA	pulb. pt. sol. inj.	25mg/ml	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13091	2020	01
AZACITINEUM	LAZIOS	pulb pt susp orală	25mg/ml	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	13217	2020	01

BECLOMETASONUM DIPROPIONATE+ FORMOTEROLUM FUMARATE	FOSTER NEXTHALER	pulb. inh.	200mcg/ 12mcg	CHIESI FARMACEUTICI SPA	ITALIA	13226	2020	01
BENZIDAMINUM HYDROCHLORIDE/ CETYLPYRIDIUM	FARINGOSEPT	spray bucofaringian, sol.	1.5mg/ ml	TERAPIA S.A	ROMANIA	13110	2020	01
BENZIDAMINUM HYDROCHLORIDE/ CETYLPYRIDIUM	FARINGOSEPT	spray bucofaringian, sol.	3mg/ml	TERAPIA S.A	ROMANIA	13111	2020	01
BETAHISTIDINUM DICLORHIDRATUM	BETAHISTINA LPH	compr.	8mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13143	2020	01
BETAHISTIDINUM DICLORHIDRATUM	BETAHISTINA LPH	compr.	16mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13144	2020	01
BETAHISTINUM	BETAHISTINA LPH	compr.	24mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13145	2020	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB ZENTIVA	pulb. pt. sol. inj.	3.5mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13085	2020	01
BORTEZOMIBUM	ZEGOMIB	pulb. pt. sol. inj.	1mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13088	2020	01
BORTEZOMIBUM	ZEGOMIB	pulb. pt. sol. inj.	3.5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	13089	2020	01
CAPTOPRILUM	CAPTOPRIL LAROPHARM	compr	25 mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	13173	2020	01
CEFACLORUM	CEFACLOR ARENA	caps.	250 mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	13257	2020	01
CEFTAZIDIMUM	CEFTAZIDIMA MIP	pulb. pt. sol. inj./perf.	1g	MIP PHARMA GmbH	GERMANIA	13182	2020	01

CEFTAZIDIMUM	CEFTAZIDIMA MIP	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g	MIP PHARMA GmbH	GERMANIA	13183	2020	01
CETIRIZINUM DIHYDROCHLORIDE	CELERG	compr. film.	10 mg	AC HELCOR SRL	ROMANIA	13292	2020	01
CILOSTAZOLUM	DILVAS	compr.	100mg	LABORATORY REIG JOFRE S.A.	ROMANIA	13086	2020	01
CINACALCETUM	CINACALCET HEATON	compr. film.	30mg	HEATON K.S	CEHIA	13248	2020	01
CLORHIDRAT DE BETAXOLOL	BETAC	compr. film.	20 mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13253	2020	01
CLORHIDRAT DE FENILEFRINA	SER EFEDRINAT	pic. nazale, sol	5 mg/ml	TIS FARMACEUTIC S.A.	ROMANIA	13259	2020	01
CLORHIDRAT DE FENILEFRINA	SER EFEDRINAT	pic. nazale, sol	10 mg/ ml	TIS FARMACEUTIC S.A.	ROMANIA	13260	2020	01
CLORHIDRATUM AMITRIPTILINUM	AMITRIPTILINA ARENA	compr. film.	25mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	13252	2020	01
CLORHIDRATUM DE MINOCICLINA	MINOZ EP	caps. elib. prel.	100 mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13164	2020	01
CLOTRIMAZOLUM	CLOTRIMAZOL ROMPHARM	spray cutanat, sol.	10mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	13263	2020	01
COMBINATII	TRAVOCORT	crema		LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	13121	2020	01
COMBINATII	SANADOR SINUS	compr. film.	500mg/ 30mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	13141	2020	01
COMBINATII	ZYMOGEN FORTE	compr. film. gastrorez.		FELSIN FARM. S.R.L.	ROMANIA	13149	2020	01
COMBINATII	NEVRALGIO	compr.	250 mg/ 150 mg/ 20 mg	SINTOFARM S.A.	ROMANIA	13152	2020	01
COMBINATII	FARINGOSEPT COMBO MENTA	pastile		TERAPIA S.A	ROMANIA	13177	2020	01

COMBINATII	FARINGOSEPT COMBO MIERE SI LAMAIE	pastile		TERAPIA S.A	ROMANIA	13178	2020	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID MENTA	pastile	2 mg/ 0,6 mg/ 1,2 mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13220	2020	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID MIERE SI LAMAIE	pastile	2 mg/ 0,6 mg/ 1,2 mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13222	2020	01
COMBINATII	FARINGOSEPT RAPID PORTOCALE	pastile	2 mg/ 0,6 mg/ 1,2 mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13221	2020	01
COMBINATII	SOLUTIE RINGER FRESENIUS	sol. perf.		FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	13305	2020	01
COMBINATII	SOLUTIE RINGER LACTAT FRESENIUS	sol. perf.		FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	13306	2020	01
DAPOXETINUM HYDROCHLORIDE	PLOTIS	compr. film.	30mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13207	2020	01
DAPOXETINUM HYDROCHLORIDE	PLOTIS	compr. film.	60mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13208	2020	01
DEFERASIROXUM	REDITENS	compr. film.	90mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA SRL	ROMANIA	13272	2020	01
DEFERASIROXUM	REDITENS	compr. film.	180mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA SRL	ROMANIA	13273	2020	01
DEFERASIROXUM	REDITENS	compr. film.	360mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA SRL	GERMANIA	13274	2020	01
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX	compr. film.	90mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13285	2020	01

	ZENTIVA							
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX ZENTIVA	compr. film.	180mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13286	2020	01
DEFERASIROXUM	DEFERASIROX ZENTIVA	compr. film.	360mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13287	2020	01
DICLORHIDRATUM DE CETIRIZINUM	CETIRIZINA HELCOR	compr. film.	10 mg	AC HELCOR PHARMA SRL	ROMANIA	13268	2020	01
DIFENHIDRAMINUM CLORHIDRAT	RIVAL	gel	20mg/g	FITERMAN PHARMA SRL	ROMANIA	13172	2020	01
DILTIAZEMUM HYDROCHLORIDE	DILTIAZEM LPH	compr.	60mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13154	2020	01
DIOSMINUM	DETRALEX	compr. film.	1000mg	LES LABORATORIES SERVIER	FRANTA	13151	2020	01
DOMPERIDONUM	DOMOTIL	compr. orodisp.	10mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13099	2020	01
DONEPEZILUM HYDROCHLORIDE	DAVIA	compr. film.	5 mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13147	2020	01
DONEPEZILUM HYDROCHLORIDE	DAVIA	compr. film.	10 mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13148	2020	01
DONEPEZILUM HYDROCHLORIDE	DARIZOL	compr. orodisp.	5mg	NEOLA PHARMA SRL	ROMANIA	13155	2020	01
DONEPEZILUM HYDROCHLORIDE	DARIZOL	compr. orodisp.	10mg	NEOLA PHARMA SRL	ROMANIA	13156	2020	01
DULOXETINUM HYDROCHLORIDUM	DULASOLAN	caps.	30mg	G.L PHARMA GMBH	AUSTRIA	13094	2020	01
DULOXETINUM HYDROCHLORIDUM	DULASOLAN	caps.	60mg	G.L PHARMA GMBH	AUSTRIA	13095	2020	01

EMTRICITABINUM/ TENOFIVIRUM DISOPEOXILUM FUMARATE	EMTRICITABINA/ TENOFIVIR DISOPROXIL TILLOMED	compr. film.	200mg/ 245mg	TILLOMED PHARMA GMBH	GERMANIA	13275	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	10000 UI/ 1 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13234	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	15000 UI/ 1 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13236	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	2000 UI/ 0,2 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13230	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	4000 UI/ 0,4 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13231	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	6000 UI/ 0,6 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13232	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	8000 UI/ 0,8 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13233	2020	01
ENOXAPARINUM SODIUM	HEPAXANE	sol. inj. (seringi preumplute)	12000 UI/ 0.8 ml	ITALFARMACO S.P.A.	ITALIA	13235	2020	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB KRKA	compr. film.	25mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13100	2020	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB KRKA	compr. film.	100mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13101	2020	01
ERLOTINIBUM	ERLOTINIB KRKA	compr. film.	150mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13102	2020	01

ESTRADIOLUM HEMYHIDRATE	ESTRADIOL BESINS	gel transdermic	0,75 mg/ doza	BESINS HEALTHCARE SA	BELGIA	13093	2020	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL MEDOCHEMIE	caps.	50 mg	MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13118	2020	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL MEDOCHEMIE	caps.	150 mg	MEDOCHEMIE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13119	2020	01
FLUCONAZOLUM	FLUVAZOL	caps.	150 mg	SLAVIA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	13166	2020	01
FLURBIPROFENUM	MARTIFEN	compr. pt. supt	8.75mg	GEISER PHARMA	SPANIA	13096	2020	01
FLURBIPROFENUM	STREPSILS INTENSIV CIRESE SI MENTA	spray bucofaringian, sol.	8.75mg	RECKITT BENCKISER ROMANIA	ROMANIA	13092	2020	01
GANCICLOVIRUM	VIRGAN	gel oft.	1.5mg/g	LABORATOIRES THEA	FRANTA	13277	2020	01
GINKGO BILOBA	TANAKAN	compr.	40 mg	IPSEN PHARMA GmbH	FRANTA	13168	2020	01
GLICLAZIDUM	DIAPHAN MR	compr. elib. modif.	60mg	ANPHARM S.A.	POLONIA	13307	2020	01
HOMEOPATE	NEUREXAN	compr.		BIOLOGISCHE HEILMITTEL HEEL GMBH	GERMANIA	13097	2020	01
HOMEOPATE	STODALINE FARA ZAHAR	sirop		BOIRON	FRANTA	13150	2020	01
HUMAN PLASMA COAGULATION FACTORS	PRONATIV	pulb. si solv. pt. sol. perf.	25 IU/ ml	OCTAPHARMA SPRL	BELGIA	13251	2020	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN B BRAUN	sol. inj.	200 mg	B. BRAUN MEDICAL S.A.	GERMANIA	13087	2020	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN DR MAX	caps.	400mg	DR MAX PHARMA SRO	CEHIA	13112	2020	01
IBUPROFENUM	RUPAN	compr.	200 mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13159	2020	01

IBUPROFENUM	ADVIL ULTRA FORTE	caps. moi	400 mg	PFIZER CORPORATION AUSTRIA	AUSTRIA	13258	2020	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN ARENA	caps.	200 mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	13280	2020	01
IBUPROFENUM	ADVIL	draj.	200mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE	ROMANIA	13301	2020	01
IBUPROFENUM/ CAFFEINE	IBALGIN DUO	compr. film.	400mg/ 100mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	13115	2020	01
IMIPENEM/ CILASTATIN	CILOPEN	pulb. pt. sol. perf.	500 mg/ 500 mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13122	2020	01
INDAPAMIDUM	INDAPAMIDA ATB	compr. elib. prel.	1.5mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13264	2020	01
INDOMETACINUM	INDOMETACIN FITERMAN	crema	40 mg/g	FITERMAN PHARMA SRL	ROMANIA	13293	2020	01
IRBESARTANUM/ AMLOPIDINUM BESILATE	APREXEVO	compr. film.	150mg/ 5mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	13281	2020	01
IRBESARTANUM/ AMLOPIDINUM BESILATE	APREXEVO	compr. film.	150mg/ 10mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	13282	2020	01
IRBESARTANUM/ AMLOPIDINUM BESILATE	APREXEVO	compr. film.	300mg/ 5mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	13283	2020	01
IRBESARTANUM/ AMLOPIDINUM BESILATE	APREXEVO	compr. film.	300mg/ 10mg	SANOFI ROMANIA SRL	ROMANIA	13284	2020	01
ISOFLURANUM	AERRANE	lichid pt. vap. de inhalat		BAXTER SA	BELGIA	13267	2020	01
IZOCONAZOLUM NITRATE	TRAVOGEN	crema	10mg/1g	LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	13120	2020	01

KANAMYCINUM SULPHATE	KANAMICINA PAN PHARMA	pulb. conc. sol. perf./inj.	1g	PANPHARMA	FRANTA	13176	2020	01
KETOCONAZOLUM	KETOCONAZOL FITERMAN	crema	20 mg/g	FITERMAN PHARMA SRL	ROMANIA	13261	2020	01
LATANOPROSTUM	VIZILATAN	pic. oft., sol	50mcg/ ml	BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED	IRLANDA	13289	2020	01
LATANOPROSTUM/ TIMOLOLUM MALEATE	VIZILATAN DUO	pic. oft., sol	0,05 mg/ml +5 mg/ml	BAUSCH HEALTH LIMITED	IRLANDA	13216	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	12.5mcg	ACCORD HEALTHCARE POLSKA Sp z.o.o.	POLONIA	13125	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	25 mg	ACCORD HEALTHCARE POLKA Sp.z o.o.	POLONIA	13126	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	50mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13127	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	75mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13128	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	88mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13129	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	100mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13130	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	112mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13131	2020	01

LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	125mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13132	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	137mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13133	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	150mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13134	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	175mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13135	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	LEVOTIROXINA ACCORD	compr.	200mcg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13136	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	ACCU-THYROX	sol. orala	25mcg	GALENICA S.A.	GRECIA	13179	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	ACCU-THYROX	sol. orala	50mcg	GALENICA S.A.	GRECIA	13180	2020	01
LEVOTHYROXINUM SODIUM	ACCU-THYROX	sol. orala	100mcg	GALENICA S.A.	GRECIA	13181	2020	01
LINEZOLIDUM	LINEZOLID KRKA	compr. film.	600mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13184	2020	01
LOPERAMIDUM	ENTERIUM	caps.	2mg	SC SANIENCE SRL	ROMANIA	13265	2020	01
LORATADINUM	LOPYOL	caps.	2 mg	SLAVIA PHARM	ROMANIA	13296	2020	01
MELPHALANUM HYDROCHLORIDUM	MELPHALAN KOANAA	pulb. si solv. pt. sol. perf.	50mg	AMRING FARMA SRL	ROMANIA	13114	2020	01
METOPROLOLUM TARTRATE/ IVABRADINUM	IMPLICOR	compr. film.	25mg/ 5mg	LES LAB. SERVIER	FRANTA	13137	2020	01

METOPROLOLUM TARTRATE/ IVABRADINUM	IMPLICOR	compr. film.	50mg/ 5mg	LES LAB. SERVIER	FRANTA	13138	2020	01
METOPROLOLUM TARTRATE/ IVABRADINUM	IMPLICOR	compr. film.	25mg/ 7,5mg	LES LAB. SERVIER	FRANTA	13139	2020	01
METOPROLOLUM TARTRATE/ IVABRADINUM	IMPLICOR	compr. film.	50mg/ 7,5mg	LES LAB. SERVIER	FRANTA	13140	2020	01
MOXIFLOXACINUM HYDROCHLORIDE	MOXIFLOXACINA ACCORD	compr. film.	400mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13090	2020	01
NAPROXENUM	REUXEN 200 mg	compr.	200mg	AC HELCOR SRL	ROMANIA	13161	2020	01
NAPROXENUM	REUXEN 250 mg	compr.	250 mg	AC HELCOR SRL	ROMANIA	13162	2020	01
NAPROXENUM	REUXEN 500 mg	compr.	500 mg	AC HELCOR SRL	ROMANIA	13163	2020	01
NAPROXENUM SODIUM	NALGESIN	compr. film.	220mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13113	2020	01
NAPROXENUM SODIUM	NALDOREX	compr. film.	275mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13198	2020	01
NAPROXENUM SODIUM	NALDOREX	compr. film.	500mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13199	2020	01
NICOTINUM	NICORETTE BERRYMINT	spray bucofaringian, sol.	1mg/ spray	MCNEIL AB	SUEDIA	13175	2020	01
NOFLOXACINUM	NORFLOXACINA LPH 400 mg	compr. film.	400 mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	13158	2020	01
NOREPINEPHRINUM	NORADRENALINA KALCEKS	conc. pt. sol. inj.	1 mg/ml	AS KALCEKS	LATVIA	13246	2020	01

OLMESARTANUM/ AMLOPIDINUM/ HIDROCLOROTIAZIDUM	OLSITRI	compr. film.	20mg/ 5mg/ 12,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13210	2020	01
OLMESARTANUM/ AMLOPIDINUM/ HIDROCLOROTIAZIDUM	OLSITRI	compr. film.	40mg/ 5mg/ 12,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13211	2020	01
OLMESARTANUM/ AMLOPIDINUM/ HIDROCLOROTIAZIDUM	OLSITRI	compr. film.	40mg/ 5mg/ 25mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13212	2020	01
OLMESARTANUM/ AMLOPIDINUM/ HIDROCLOROTIAZIDUM	OLSITRI	compr. film.	40mg/ 10mg/ 12,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13213	2020	01
OLMESARTANUM/ AMLOPIDINUM/ HIDROCLOROTIAZIDUM	OLSITRI	compr. film.	40mg/ 10mg/ 25mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13214	2020	01
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL DR. REDDY'S	caps. gastrorez.	20mg	DR. REDDY'S LABORATORIES	ROMANIA	13123	2020	01
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL ALVOGEN	caps. gastrorez.	20mg	ALVOGEN PHARMA TRADING	BULGARIA	13247	2020	01
ONDASETRONUM HYDROCHLORIDE	ONDASETRON ACCORD	sol. inj. (seringi preumplute)	4mg	ACCORD HEALTHCARE BV	OLANDA	13103	2020	01
ONDASETRONUM HYDROCHLORIDE	ONDASETRON ACCORD	sol. inj. (seringi preumplute)	8mg	ACCORD HEALTHCARE BV	OLANDA	13104	2020	01
OSELTAMIVIRUM	OSELTAMIVIR MSN	caps.	30mg	VIVANTA GENERICS sro	CEHIA	13201	2020	01
OSELTAMIVIRUM	OSELTAMIVIR MSN	caps.	45mg	VIVANTA GENERICS sro	CEHIA	13202	2020	01
OSELTAMIVIRUM	OSELTAMIVIR MSN	caps.	75mg	VIVANTA GENERICS sro	CEHIA	13203	2020	01

PARACETAMOLUM	PARACETAMOL POLISANO	compr.	500mg	POLISANO PHARMACEUTICALS	ROMANIA	13098	2020	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL TERAPIA	compr.	500mg	TERAPIA SA	ROMANIA	13157	2020	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ATB	compr.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMANIA	13174	2020	01
PARACETAMOLUM/ CAFEINUM	PANACIT EXTRA	compr.	500mg/ 65mg	DR MAX PHARMA	CEHIA	13204	2020	01
PARACETAMOLUM/ IBUPROFENUM	COMBOGESIC	compr. film.	500mg/ 150mg	SWIXX BIOPHARMA KFT	UNGARIA	13117	2020	01
PARACETAMOLUM/ IBUPROFENUM	PARACETAMOL IBUPROFEN VALE	sol. perf.	3mg/ 100ml	VALE PHARMACEUTICALS LTD.	IRLANDA	13300	2020	01
PENICILINUM	OSPEN 400.000UI	susp. orala	400.000UI/ 5ml	SANDOZ GmbH	AUSTRIA	13256	2020	01
PENTOXIFYLLINUM	VASONIT RETARD	compr. elib. prel.	600 mg	LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H	AUSTRIA	13167	2020	01
PIROXICAMUM	PIROXICAM LAROPHARM 20 mg	compr	20 mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMANIA	13266	2020	01
PRANOPROFENUM	PRANOFLOG	pic. oft. sol	1 mg/ml	S.I.F.I S.p.A	ITALIA	13153	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	ALUTARD SQ VENIN DE VIESPE	susp. inj.	100.000 SQ-U/mL	ALK - ABELLO A/S	SPANIA	13239	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	ALUTARD SQ VENIN DE VIESPE	susp. inj.	100.000 SQ-U/mL	ALK - ABELLO A/S	SPANIA	13240	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	ALUTARD SQ VENIN DE ALBINA	susp. inj.	100.000 SQ.U/ml	ALK - ABELLO A/S	DANEMARCA	13237	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	ALUTARD SQ VENIN DE ALBINA	susp. inj.	100.000 SQ.U/ml	ALK - ABELLO A/S	DANEMARCA	13238	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	EFLUELDA	susp. inj.	60mcg	SANOFI PASTEUR	FRANTA	13227	2020	01

PRODUSE BIOLOGICE	GELOPLASMA	sol. perf.	3g/100ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	13288	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	BERINERT	pulb. si solv. pt. sol. inj.	1500 IU	CSL BEHRING GmbH	GERMANIA	13297	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	BERINERT	pulb. si solv. pt. sol. inj.	2000 IU	CSL BEHRING GmbH	GERMANIA	13298	2020	01
PRODUSE BIOLOGICE	BERINERT	pulb. si solv. pt. sol. inj.	3000 IU	CSL BEHRING GmbH	GERMANIA	13299	2020	01
PROGESTERONUM	AREFAM	caps.	200 mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA s.r.o.	CEHIA	13165	2020	01
PROGESTERONUM	CRINONE	gel vaginal	80mg/ml	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13223	2020	01
QUETIAPINUM FUMARATE	QUETIAPINA ACCORD	compr. film.	25mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	UK	13241	2020	01
QUETIAPINUM FUMARATE	QUETIAPINA ACCORD	compr. film.	100mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	UK	13242	2020	01
QUETIAPINUM FUMARATE	QUETIAPINA ACCORD	compr. film.	150mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	UK	13243	2020	01
QUETIAPINUM FUMARATE	QUETIAPINA ACCORD	compr. film.	200mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	UK	13244	2020	01
QUETIAPINUM FUMARATE	QUETIAPINA ACCORD	compr. film.	300mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	UK	13245	2020	01
RASAGILINUM	SAGILIA	compr.	1mg	MEDOCHEMIE LTD	CIPRU	13219	2020	01

RASAGILINUM TARTRATE	RASAGILINA AUROBINDO	compr.	1mg	AUROBINDO PHARMA ROMANIA SRL	ROMANIA	13250	2020	01
RIVAROXABANUM	XANIRVA	caps.	2.5mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13189	2020	01
RIVAROXABANUM	XANIRVA	caps.	10mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13190	2020	01
RIVAROXABANUM	XANIRVA	caps.	15mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13191	2020	01
RIVAROXABANUM	XANIRVA	caps.	20mg	ZENTIVA k.s.	CEHIA	13192	2020	01
RIVAROXABANUM	XERDOXO	compr. film.	2,5 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13185	2020	01
RIVAROXABANUM	XERDOXO	compr. film.	10 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13186	2020	01
RIVAROXABANUM	XERDOXO	compr. film.	15 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13187	2020	01
RIVAROXABANUM	XERDOXO	compr. film.	20 mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	13188	2020	01
ROPINIROLUM HYDROCHLORIDE	REQUIP MODUTAB	compr. elib. prel.	2 mg	GLAXOSMITHKLINE IRELAND LIMITED	IRLANDA	13169	2020	01
ROPINIROLUM HYDROCHLORIDE	REQUIP MODUTAB	compr. elib. prel.	4 mg	GLAXOSMITHKLINE IRELAND LIMITED	IRLANDA	13170	2020	01
ROPINIROLUM HYDROCHLORIDE	REQUIP MODUTAB	compr. elib. prel.	8 mg	GLAXOSMITHKLINE IRELAND LIMITED	IRLANDA	13171	2020	01
SACCHAROMYCES BOULARDII	ENTEROL	caps.	250 mg	BIOCODEX	FRANTA	13160	2020	01
SALBUTAMOLUM	SALBUTAMOL MCC 4 mg	compr	4 mg	MAGISTRA C&C SRL	ROMANIA	13254	2020	01
SALMETEROLUM XINOFOATE + FLUTICAZONUM PROPIONATE	SERROFLO	susp. inhal. presurizata	25mcg/ 125mcg	AMRING FARMA SRL	ROMANIA	13290	2020	01

SALMETEROLUM XINOFOATE + FLUTICAZONUM PROPIONATE	SERROFLO	susp. inhal. presurizata	25mcg/ 250mcg	AMRING FARMA SRL	ROMANIA	13291	2020	01
SIMVASTATINUM	SIMVASTATIN TERAPIA	compr. film.	10mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13195	2020	01
SIMVASTATINUM	SIMVASTATIN TERAPIA	compr. film.	20mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13196	2020	01
SIMVASTATINUM	SIMVASTATIN TERAPIA	compr. film.	40mg	TERAPIA S.A	ROMANIA	13197	2020	01
SODIUM CHLORIDE;SODIUM CITRATE	REGIOCIT	sol pt. hemofiltrare		GAMBRO LUNDIA AB	SUEDIA	13249	2020	01
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA ARENA	caps.	25 mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	13278	2020	01
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA ARENA	caps.	50 mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	13279	2020	01
SULFAT DE BARIU	SULFAT DE BARIU MEDUMAN	pulb pt susp orala	88,9g/ 100g	MEDUMAN S.A.	ROMANIA	13146	2020	01
SULFAT DE HIDROCLOROCHINA	SULFAT DE HIDROCLOROCHINA ACCORD	compr. film.	200 mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	POLONIA	13200	2020	01
SUMATRIPTANUM	SUMATRIPTAN SUN	sol. inj.	3mg/ 0.5ml	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	13116	2020	01
TADALAFILUM	TADULAN	compr.	10 mg	STADA M&D SRL	ROMANIA	13205	2020	01
TADALAFILUM	TADULAN	compr.	20 mg	STADA M&D SRL	ROMANIA	13206	2020	01
TETRANITRAT DE PENTAERITRITIL	NITROPECTOR	compr.	20 mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	13142	2020	01

THALIDOMINUM	TALIDOMIDA ACCORD	caps.	50 mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	IRLANDA	13193	2020	01
TINIDAZOLUM	TIPROGYN	compr. film.	500mg	AC HELCOR SRL	ROMANIA	13255	2020	01
TIOTROPIUM BROMIDE	SRIVASSO	pulb. inh. (capsule)	18mcg	BOEHRINGER INGELHEIM INT. GmbH	GERMANIA	13225	2020	01
TIOTROPIUM BROMIDE/OLODATEROLUM HYDROCHLORIDE	SPIOLTO RESPIMAT	sol. inhal.	2.5mcg/ 2.5mcg	BOEHRINGER INGELHEIM INT. GmbH	GERMANIA	13224	2020	01
VANCOMICINUM CLORHIDRATUM	VANCOMICINA MIP	pulb. conc. sol. perf.	500mg	MIP PHARMA GmbH	GERMANIA	13302	2020	01
VANCOMICINUM CLORHIDRATUM	VANCOMICINA MIP	pulb. conc. sol. perf.	1000mg	MIP PHARMA GmbH	GERMANIA	13303	2020	01
VIDAGLIPTINUM	GLUADDA	compr. film.	50mg	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	13276	2020	01
VILDAGLIPTIMUN	AGARTHA	compr.	50mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	13215	2020	01
VILDAGLIPTIMUN	MELKART	compr.	50mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	13218	2020	01
VINORELBINUM TARTRATE	VINORELBINA TEVA	conc. pt. sol perf.	10mg/ml	TEVA PHARMA B.V.	OLANDA	13124	2020	01
VORICONAZOLUM	VORICONAZOL FRESENIUS KABI	pulb. pt. sol perf.	200mg	FRESENIUS KABI	BELGIA	13269	2020	01

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată, efectuată la nivelul Agenției Europene a Medicamentului (EMA),
pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 2020**

DCI	Denumire comerciala	Forma farm.	Conc.	Firma detinatoare	Tara detinatoare	Nr. APP		
CINACALCETUM	CINACALCET ACCORDPHARMA 30 mg	compr. film.	30mg	ACCORD HEALTHCARE S.L.U.	SPANIA	1429	2020	02
COMBINATII (INDACATEROLUM+ MOMETASONUM)	ATECTURA BREEZHALER 125 micrograme/ 62,5 micrograme	pulb. de inhal. capsule	125micrograme/ 62,5micrograme	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	IRLANDA	1439	2020	02
COMBINATII (INDACATEROLUM+ MOMETASONUM)	ATECTURA BREEZHALER 125 micrograme/ 127,5 micrograme	pulb. de inhal. capsule	125micrograme/ 127,5 micrograme	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	IRLANDA	1439	2020	06
COMBINATII (INDACATEROLUM+ MOMETASONUM)	ATECTURA BREEZHALER 125 micrograme/ 260 micrograme	pulb. de inhal. capsule	125micrograme/ 260micrograme	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED	IRLANDA	1439	2020	10
GLASDEGIB	DAURISMO 25 mg	compr. film.	25mg	PFIZER EUROPE MA EEG	BELGIA	1923	2020	02
GLASDEGIB	DAURISMO 100 mg	compr. film.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	BELGIA	1451	2020	02
INSULINUM LISPRO	LYUMJEV 100U/ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	100U/ml	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	OLANDA	1422	2020	08
INSULINUM LISPRO	LYUMJEV 200U/ml	sol inj. in stilou injector (pen) preumplut	200 U/ml	ELI LILLY NEDERLAND B.V.	OLANDA	1422	2020	14

ISATUXIMABUM	SARCLISA 20 mg/ml	conc. pt. sol. orala	20mg/ml	SANOFI - AVENTIS GROUPE	FRANTA	1435	2020	03
LUSPATERCEPT	REBLOZYL 25 mg	pulb. pt. sol. inj.	50mg/ml	CELGENE EUROPE B.V.	OLANDA	1452	2020	01
LUSPATERCEPT	REBLOZYL 75 mg	pulb. pt. sol. inj.	50mg/ml	CELGENE EUROPE B.V.	OLANDA	1452	2020	02
ONASEMNOGEN ABEPARVOVEC	ZOLGENSMA	sol. perf.	2×10 ¹³ genomuri vector/ml	AVEXIS EU LIMITED	IRLANDA	1443	2020	37
OZANIMODUM	ZEPOSIA 0,23 mg/0,46 mg	caps.	0,23mg+ 0,46mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	IRLANDA	1442	2020	01
OZANIMODUM	ZEPOSIA 0,92 mg	caps.	0,92mg	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	IRLANDA	1442	2020	03
RITUXIMABUM	RUXIENCE 100mg	conc. pt. sol. perf.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	BELGIA	1431	2020	01
RITUXIMABUM	RUXIENCE 500mg	conc. pt. sol. perf.	500mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	BELGIA	1431	2020	02
SEMAGLUTIDUM	RYBELSUS 3 mg	compr.	3 mg	NOVO NORDISK A/S	DANEMARCA	1430	2020	04
SEMAGLUTIDUM	RYBELSUS 7 mg	compr.	7 mg	NOVO NORDISK A/S	DANEMARCA	1430	2020	07
SEMAGLUTIDUM	RYBELSUS 14 mg	compr.	14 mg	NOVO NORDISK A/S	DANEMARCA	1430	2020	10
TIGECYCLINUM	TIGECYCLINE ACCORD 50 mg	pulb. pt. sol. perf.	50mg	ACCORD HEALTHCARE S.L.U.	SPANIA	1394	2020	01

TREPROSTINILUM	TREPULMIX 1 mg/ml	sol. perf.	1mg/ml	SCIPHARM SÀRL	LUXEMBURG	1419	2020	01
TREPROSTINILUM	TREPULMIX 2,5 mg/ml	sol. perf.	2,5mg/ml	SCIPHARM SÀRL	LUXEMBURG	1419	2020	02
TREPROSTINILUM	TREPULMIX 5 mg/ml	sol. perf.	5mg/ml	SCIPHARM SÀRL	LUXEMBURG	1419	2020	03
TREPROSTINILUM	TREPULMIX 10 mg/ml	sol. perf.	10mg/ml	SCIPHARM SÀRL	LUXEMBURG	1419	2020	04