



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: USTEKINUMABUM

INDICAȚIA: *tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*

Data depunerii dosarului

25.09.2020

Număr dosar

15276

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ustekinumabum

1.2. DC: STELARA 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: L04AC05

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2009

1.5. Deținătorul APP: JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV BELGIA reprezentată prin Johnson & Johnson România SRL

1.6. Tip DCI: cunoscută cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	Stelara 130 mg - 130 mg în 26 ml (5 mg/ml) Stelara 90 mg - 90 mg în 1 ml soluție
Calea de administrare	Stelara 130 mg - Administrare intravenoasă Stelara 90 mg - Injectare subcutanată
Mărimea ambalajului	Stelara 130 mg - Cutie cu 1 flacon de sticlă de 30 ml x 26 ml soluție Stelara 90 mg - Cutie cu 1 seringă de sticlă de 1 ml x 1 ml soluție

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1165 din iunie 2020

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Stelara 130 mg - Cutie cu 1 flacon de 30 ml x 26 ml sol – 12675,52 lei Stelara 90 mg - Cutie cu 1 seringă de 1 ml x 1 ml sol - 11333,69 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Stelara 130 mg - 12675,52 lei Stelara 90 mg - 11333,69 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Stelara :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
STELARA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au	Tratamentul se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de STELARA 130 mg după cum este indicat în	- Nu este precizată durata medie a tratamentului. - Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio

încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii	Tabelul 1. • Prima administrare subcutanată de 90 mg STELARA trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni. • Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment. • Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni, pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni. • Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică	dovadă de beneficii terapeutice până în săptămâna 16 sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza administrată la interval de 8 săptămâni.
---	---	---

Tabelul 1 Doza intravenoasă inițială de STELARA conform RCP

Greutatea corporală a pacientului în momentul administrării	Doza recomandată ^a	Numărul de flacoane de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

a-Approximativ 6 mg/kg

- Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani): Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
- Insuficiență renală/insuficiență hepatică: STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.
- Copii și adolescenți: Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA în tratamentul colitei ulcerative la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - HAS

Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută a fost evaluată de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 22 iulie 2020.

Comisia a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă și Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă, moderată până la severă, a fost considerat **important** doar în tratamentul de linia a treia a colitei ulcerative active moderate până la severe la pacienții adulți în caz de eșec (răspuns insuficient, pierdere de răspuns, intoleranță sau contraindicație) tratamentelor convenționale (5-amino salicilați, corticosteroizi și imunosupresoare) și la cel puțin un medicament biologic antagoniști TNF α și vedolizumab. Compania nu a solicitat autorității evaluarea medicamentului în vederea rambursării la pacienții netratați cu terapii biologice (anti TNF α și vedolizumab).

Stelara nu a demonstrat un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) comparativ cu placebo, în tratamentul colitei ulcerative active moderate până la severe la adulți, în caz de eșec (răspuns insuficient, pierdere de răspuns, intoleranță sau contraindicație) a tratamentelor convenționale (5-amino salicilați, corticosteroizi și imunosupresoare) și cel puțin un medicament biologic anti-TNF α și vedolizumab, având în vedere demonstrarea superiorității ustekinumab comparativ cu placebo în terapia de inducție (o singură injecție intravenoasă de aproximativ 6 mg / kg prin perfuzie) la remisie clinică la 8 săptămâni și în tratamentul de întreținere (90 mg subcutanat la fiecare 8 sau 12 săptămâni) pentru remisiune clinică la 44 de săptămâni la adulți cu colita ulcerativa activa moderat până la sever, care au eșuat în tratamentul convențional sau cel puțin un medicament biologic (antagoniști TNF α , și / sau vedolizumab), demonstrarea superiorității ustekinumab comparativ cu placebo la vindecarea histo-endoscopică în tratamentul prin inducție, dar nu în tratamentul de întreținere și absența unei comparații directe cu medicamentele disponibile în a treia linie de tratament (vedolizumab, tofacitinib sau chiar un anti-TNF).

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Stelara a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 17 iunie 2020.

În raportul NICE TA 633 medicamentul ustekinumabum **este recomandat ca opțiune terapeutică** pentru tratamentul pacienților cu colita ulcerativa activă, moderată până la severă, , care au avut un răspuns inadecvat, au

încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii, numai dacă:

- antagoniștii TNF α a eșuat (boala a răspuns inadecvat sau a pierdut răspunsul la tratament) sau
- antagoniștii TNF α nu poate fi tolerat sau nu este adecvat și
- compania oferă ustekinumab la același preț sau mai mic decât cel convenit cu Unitatea de medicamente pentru produse comerciale.

Terapia anti-TNF α este cea mai frecventă opțiune de tratament biologic pentru colita ulcerativă activă moderată până la severă. Pacienților cărora nu li se administrează antagoniști TNF α li se administrează de obicei vedolizumab, astfel încât acesta este cel mai relevant comparator pentru ustekinumab. Ambele medicamente au profiluri de siguranță similare și funcționează diferit de antagoniștii TNF-alfa.

Dovezile studiilor clinice arată că ustekinumab este mai eficient decât placebo pentru tratarea colitei ulcerative active moderate până la severe. În timpul inducției (primele 8 săptămâni de tratament), comparațiile indirecte sugerează că ustekinumab poate fi mai eficient decât unul dintre antagoniștii TNF α . Cu toate acestea, pentru tratamentul de întreținere, comparațiile indirecte sugerează că nu există nicio diferență între tratamente.

Prin urmare, ustekinumab este recomandat atunci când un antagoniștii TNF α nu este adecvat sau nu a fost eficient.

În procesul de evaluare s-a considerat că aceste mențiuni nu reprezintă restricții pentru indicația prevăzută în RCP.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - SMC

Stelara a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (2250/2020) a fost publicat în data de 13 aprilie 2020.

Medicamentul cu DCI ustekinumabum **este acceptat pentru utilizarea fără restricții** în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă activă, forme moderate până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii.

A fost demonstrată o îmbunătățire a răspunsului clinic și a remisiunii pentru ustekinumabum, comparativ cu placebo în timpul tratamentului de inducție și de întreținere la pacienții cu colită ulcerativă activă, forme moderate până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate IQWIG/G-BA

Nu a fost publicat până în prezent de către Comitetul Federal Comun (G-BA) raportul de evaluare tehnică bazată pe cost-eficacitate a DCI ustekinumabum pentru indicația: „*tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii*”.

Conform OMS 1353/2020 “*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*”.

Conform declarației solicitantului, DCI Ustekinumabum (Stelara) este compensat 100 % în Germania începând cu anul 2009, inițial pentru tratamentul pacienților cu psoriazis în plăci moderat și sever iar apoi și pentru indicațiile aprobate ulterior: psoriazis în plăci la copii și adolescenți, artrita psoriazică (APs), boala Crohn respectiv colită ulcerativă.

3. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform OMS 1353/2020, comparatorul este definit ca “*un medicament aferent unei DCI care se află în Listă, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași segment populațional sau aceleiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz*”.

Pentru analiza costurilor asociate tratamentului colită ulcerativă, solicitantul a propus Vedolizumab (Entyvio) drept comparator relevant conform OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1353/2020. Acest medicament se regăsește 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, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală*.

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008, actualizat, sunt rambursate următoarele medicamente pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu colită ulcerativă. Aceste medicamente sunt compensate în regim de 100% și sunt menționate în secțiunea C1, G31a Boala cronică inflamatorie intestinală, listat în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată:

1. Infliximabum (original și biosimilar)



2. Adalimumab (original și biosimilar)
3. Vedolizumab

În baza Art. I, alin. 23, Nota 1 "Costul terapiei", din OMS 1353/2020, "dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici". Vedolizumabum respectă condițiile prevăzute în OMS 861/2014 actualizat prin OMS 1353/2020 privind definiția comparatorului.

Calculul costului terapiei cu DCI USTEKINUMABUM (DC STELARA)

Ustekinumabum (DC Stelara)

Stelara 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă (Janssen Cilag International NV-Belgia) este comercializată în cutie cu 1 flacon de sticlă cu capacitatea de 30 ml x 26 ml soluție injectabilă, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12.675,52 lei.

Stelara 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ((Janssen Cilag International NV-Belgia) este comercializată în cutie cu o seringă preumplută cu capacitate de 1 ml x 1 ml soluție injectabilă, care are un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 11.333,69 lei.

Conform RCP, pentru tratamentul colitei ulcerative, terapia se va iniția cu o singură doză intravenoasă, iar doza de inițiere recomandată se va stabili în funcție de greutatea corporală. Prima administrare subcutanată de 90 mg Stelara trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pentru un adult de 70 kg, doza de inițiere necesară este 390 mg, echivalentul a 3 flacoane de Stelara 130 mg.

Costul terapiei de inițiere pentru DCI Ustekinumabum este de **38.026,56 lei** (3 flacoane x 12.675,52 lei). Costul terapiei de menținere în primul an pentru DCI Ustekinumabum este de **45.334,76 lei** (4 doze x 11.333,69 lei). Costul total în primul an de tratament este de 83.361,32 lei.

Costul anual al terapiei de menținere în al doilea an pentru DCI Ustekinumabum este de **56.668,45 lei** (5 doze x 11.333,69 lei).

Costul anual al terapiei de menținere în al treilea an pentru DCI Ustekinumabum este de **45.334,76 lei** (4 doze x 11.333,69 lei).

I. Costul terapiei pentru perioada de trei ani calendaristici este de 185.364,53 lei (38.026,56 lei + 45.334,76 lei x 2 ani + 56.668,45 lei).

Conform RCP-ului, pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment. Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică.



Administrare la 12 săptămâni - costul terapiei de inițiere pentru un pacient tratat cu DCI Ustekinumab este de **38.026,56 lei** (3 flacoane x 12.675,52 lei), iar costul anual al terapiei de menținere în primul an este de **56.668,45 lei** (5 doze x 11.333,69 lei), costul anual al terapiei de menținere în al doilea an este de **45.334,76 lei** (4 doze x 11.333,69 lei) și costul anual al terapiei de menținere în al treilea an este de **45.334,76 lei** (4 doze x 11.333,69 lei).

Costul terapiei pentru perioada de trei ani calendaristici este de 185.364,53 lei.

Administrarea la 8 săptămâni - costul terapiei de inițiere pentru un pacient tratat cu DCI Ustekinumab este de **38.026,56 lei** (3 flacoane x 12.675,52 lei), iar costul anual al terapiei de menținere în primul an este de **56.668,45 lei** (5 doze x 11.333,69 lei), **79.335,83 lei** (7 doze x 11.333,69 lei) în al doilea an și **68.002,14 lei** (6 doze x 11.333,69 lei).

Costul terapiei pentru perioada de trei ani calendaristici este de 242.032,98 lei.

Calculul costului terapiei cu DCI Vedolizumabum (DC Entyvio)

Vedolizumabum

Entyvio 300 mg este condiționat sub formă de cutie x 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 7.867,89 lei.

Conform RCP Entyvio, pentru tratamentul colitei ulcerative, regimul de administrare recomandat pentru Entyvio este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile zero, doi și șase și ulterior o dată la opt săptămâni.

Costul anual utilizând Entyvio în primul an este 62.943,12 lei (7.867,89 Lei x 8 administrări), în al doilea an este **55.075,23 lei** (7.867,89 Lei x 7 administrări) și în al treilea an **47.207,34 lei** (7.867,89 Lei x 6 administrări).

II. Costul terapiei pentru perioada de trei ani calendaristici cu Entyvio este de 165.255,69 lei (62.943,12 lei + 55.075,23 lei + 47.207,34 lei).

Unii pacienți care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament pot avea beneficii în urma creșterii frecvenței de administrare la 300 mg vedolizumab intravenos administrat o dată la 4 săptămâni.

Costul terapiei cu Entyvio pentru primul an este de **110.150,46 lei** (14 administrări x 7.867,89 lei).

Costul terapiei cu Entyvio pentru anul al doilea este de **102.282,57 lei** (13 administrări x 7.867,89 lei).

Costul terapiei cu Entyvio pentru anul al treilea este de **102.282,57 lei** (13 administrări x 7.867,89 lei).

Costul terapiei pentru perioada de trei ani calendaristici cu Entyvio pentru pacienți care au prezentat o diminuare a răspunsului la tratament este 314.715,6 lei.

Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Comparând costurile celor două terapii se constată că administrarea medicamentului Stelara generează costuri de 10,85% fata de Entyvio, determinând un impact bugetar **pozitiv** față de comparator pentru pacienții care răspund adecvat la tratament.



Comparând costurile celor două terapii se constată că administrarea medicamentului Stelara generează economii între 23,1% și 41,11% pentru pacienții cu răspuns inadecvat la tratament.

Conform OMS 1353/2020 care modifica și completează OMS 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, metodologia de evaluare a tehnologiilor medicale 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 căile de atac, **Pct I, B, art 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. [...].

Precizări DETM:

Conform informațiilor depuse de către aplicant, în România s-a derulat un studiu clinic cu protocolul CINTO1275UCO3001, un studiu de faza III, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, multicentric care a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei de inducție și întreținere a Ustekinumab la pacienții cu colită ulcerativă activă moderată până la severă. Studiul a fost realizat în 244 de centre și a înrolat 961 de pacienți dintre care 24 de pacienți din România.



4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Ustekinumabum, este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Belgia, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Republica Ceha, Germania, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Marea Britanie, Slovenia, Suedia și Ungaria.

5. PUNCTAJ OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1 HAS – BT1 - Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	15
2.2. SMC - aviz pozitiv, recomandă rambursarea fără restricții față de RCP	
2.3. IQWiG / G-BA- nu a fost publicat raportul de evaluare, autorizația de punere pe piață a medicamentului evaluat a fost emisă înainte de anul 2011 (în 2009) și medicamentul este rambursat în Germania	15
3. Statutul de compensare al DCI Ustekinumabum în statele membre ale UE – 14 țări	25
4. Costurile terapiei	
Impact bugetar pozitiv față de comparator pentru pacienții care răspund adecvat la tratament Impact bugetar negativ față de comparator pentru pacienții cu răspuns inadecvat la tratament	0
• TOTAL PUNCTAJ	70 puncte

CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Ustekinumabum, pentru indicația: *”tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii”*, întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ustekinumabum pentru indicația:” *tratamentul pacienților adulți cu forme moderate până la severe de colită ulcerativă activă, care au avut un răspuns inadecvat, au încetat să mai răspundă la tratament sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la tratamentele biologice, fie au contraindicații medicale la aceste terapii,,.*

Raport finalizat în data de : 17.06.2021

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

