

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: TOFACITINIBUM**

***INDICAȚIE: tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic***

**Data depunerii dosarului**

**24.04.2025**

**Numărul dosarului**

**27656**

**PUNCTAJ: 100**

## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TOFACITINIBUM

1.2. DC: XELJANZ 5 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: L04AF01

1.4 Data eliberării APP: 22 martie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut cu indicație terapeutică nouă - **reevaluare**

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

*mărimea ambalajului*

|                              |                                      |
|------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Forma farmaceutică</b>    | <b>comprimate filmate</b>            |
| <b>Concentrație</b>          | <b>5 mg</b>                          |
| <b>Calea de administrare</b> | <b>orală</b>                         |
| <b>Mărimea ambalajului</b>   | <b>cutie x 56 comprimate filmate</b> |

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 516/03.06.2025

|                                                          |                                      |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Mărimea ambalajului</b>                               | <b>cutie x 56 comprimate filmate</b> |
| <b>Concentrație</b>                                      | <b>5 mg</b>                          |
| <b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>              | <b>2894,66</b>                       |
| <b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b> | <b>51,69</b>                         |

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

Doze și mod de administrare

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

### Doze - Colita ulcerativă

#### *Tratamentul de inducție*

Doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere. Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

#### *Tratamentul de menținere*

Doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi. Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere nu este recomandat la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și afecțiuni maligne, cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă. Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, MACE și afecțiuni maligne, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF). Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

#### *Reluarea tratamentului în CU*

Dacă tratamentul este întrerupt, poate fi luată în considerare reînceperea tratamentului cu tofacitinib. Dacă a existat o pierdere a răspunsului terapeutic, poate fi luată în considerare reinducția cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi. Perioada de întrerupere a tratamentului în studiile clinice s-a prelungit până la 1 an. Eficiența poate fi redobândită după 8 săptămâni de tratament cu 10 mg de două ori pe zi.

#### Mod de administrare - administrare orală.

Tofacitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Pentru pacienții care au dificultăți la înghițire, tofacitinib comprimate filmate poate fi sfărâmat și administrat cu apă.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste. Vezi pct. 4.4 din RCP pentru utilizarea la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

#### Insuficiență hepatică

**Tabelul 1: Ajustarea dozei pentru insuficiență hepatică**

| Categorie de insuficiență hepatică | Clasificare  | Ajustarea dozei în insuficiență hepatică pentru comprimate de diferite concentrații                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ușoară                             | Child Pugh A | Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Moderată                           | Child Pugh B | Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 5 mg de două ori pe zi.<br><br>Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției hepatice normale este de 10 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2). |
| Severă                             | Child Pugh C | Tofacitinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).                                                                                                                                                                                                                 |

#### Insuficiență renală

**Tabelul 2: Ajustarea dozei pentru insuficiență renală**

| Categorie de insuficiență renală                                  | Clearance-ul creatininei | Ajustarea dozei în insuficiență hepatică pentru comprimate de diferite concentrații                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ușoară                                                            | 50-80 ml/min             | Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Moderată                                                          | 30-49 ml/min             | Nu este necesară ajustarea dozei.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Severă (inclusiv pacienți care efectuează ședințe de hemodializă) | < 30 ml/min              | Doza trebuie redusă la 5 mg o dată pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 5 mg de două ori pe zi.<br><br>Doza trebuie redusă la 5 mg de două ori pe zi, atunci când doza indicată în prezența funcției renale normale este de 10 mg de două ori pe zi.<br><br>Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie să rămână la o doză redusă chiar și după hemodializă. (vezi pct. 5.2). |

#### Copii și adolescenți

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

Siguranța și eficiența tofacitinib la copii cu vârsta sub 18 ani, în alte indicații (de exemplu, colită ulcerativă) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Precizare SETS

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Pfizer România SRL, a solicitat **reevaluarea** dosarului depus pentru medicamentul cu DCI TOFACITINIBUM și DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică „Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 4, pe baza elementelor suplimentare

depusă la dosar corespunzătoare criteriului de evaluare 3.5 pct.(i), respectiv: autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă.

### **Colita ulcerativă – Generalități, epidemiologie, management și tratament**

Colita ulcerativă (CU) este o boală inflamatorie intestinală cronică de cauză necunoscută, în care apare o dereglare a răspunsului imun din cauza factorilor de mediu și genetici. Se caracterizează printr-o inflamație difuză și continuă a mucoasei, limitată la colon, care se extinde pe o distanță variabilă de la rect.

Diagnosticul CU este în general ușor de pus, pe baza constatărilor clinice, de laborator și endoscopice. Boala progresează în pusee, existând riscul apariției unor forme severe care pot necesita colectomie. CU se manifestă prin diaree severă, cronică, cu sânge, care progresează în pusee. Pacienții pot fi expuși la complicații grave: colită acută, displazie și cancer de colon. Manifestările extraintestinale sunt în principal reumatologice (reumatism axial sau periferic), cutanate și biliare (colangita sclerozantă).

Formele extinse și de lungă durată prezintă un risc crescut de cancer colorectal. Boala are adesea un impact semnificativ asupra calității vieții, chiar și în formele limitate, din cauza asteniei și a urgenței urinare și a episoadelor de incontinență fecală, cu consecințe semnificative asupra vieții profesionale și emoționale.

#### ***Epidemiologie***

La nivel mondial, cea mai mare incidență și prevalență a bolilor inflamatorii intestinale se observă în Europa de Nord și America de Nord. Bolile inflamatorii intestinale sunt strâns legate de un mediu și un stil de viață occidentalizat. Colita ulceroasă are o incidență de 9 până la 20 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. Prevalența sa este de 156 până la 291 de cazuri la 100.000 de persoane pe an. Comparativ cu boala Crohn, colita ulceroasă are o prevalență mai mare la adulți. Cu toate acestea, dacă luăm în considerare populația pediatrică, colita ulceroasă este mai puțin prevalentă decât boala Crohn.

Colita ulceroasă are un model bimodal de incidență. Principalul vârf de debut se situează între vârsta de 15 și 30 de ani. Un al doilea vârf de incidență și cel mai mic, apare între vârsta de 50 și 70 de ani. Deși unele studii arată o ușoară predilecție pentru bărbați, majoritatea studiilor nu notează nicio preferință în ceea ce privește sexul. Există o prevalență crescută a colitei ulceroase la nefumători sau la cei care au renunțat recent la fumat. În plus, fumătorii diagnosticați cu colită ulceroasă tind să aibă o formă mai ușoară a bolii, mai puține spitalizări și necesită mai puține medicamente. Există dovezi, deși slabe, că utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este asociată cu debutul sau recidiva colitei ulceroase.

Există, de asemenea, o asociere între boala inflamatorie intestinală și îndepărtarea unui apendice inflammat. Apendicectomia înainte de vârsta de douăzeci de ani este asociată cu o incidență scăzută a colitei ulcerative, în timp

ce opusul este valabil pentru boala Crohn. De fapt, s-a demonstrat că apendicectomia reduce riscul de a dezvolta colită ulcerativă cu 69%.

*Management și tratament - Ghidul de practică clinică AGA (Asociația Americană de Gastroenterologie) 2024 privind gestionarea farmacologică a colitei ulcerative moderate până la severe (4)*

Panelul de ghiduri AGA 2024 privind gestionarea farmacologică a colitei ulcerative moderate până la severe a formulat 14 recomandări.

La pacienții adulți din ambulatoriu cu CU moderată până la severă, AGA recomandă utilizarea infliximab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab, ozanimod, etrasimod, risankizumab și guselkumab și sugerează utilizarea adalimumab, filgotinib și mirikizumab în cazul în care nu s-a utilizat un tratament anterior.

La pacienții care nu au primit anterior terapii avansate, AGA sugerează utilizarea unui medicament cu eficacitate mai mare (de exemplu, infliximab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacitinib, risankizumab și guselkumab) sau a unui medicament cu eficacitate intermediară (de exemplu, golimumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib și mirikizumab), mai degrabă decât a unui medicament cu eficacitate mai mică (de exemplu, adalimumab).

La pacienții care au fost expuși anterior la una sau mai multe terapii avansate, în special antagoniști ai factorului de necroză tumorală (TNF)- $\alpha$ , AGA sugerează utilizarea unui medicament cu eficacitate mai mare (de exemplu, tofacitinib, upadacitinib și ustekinumab) sau a unui medicament cu eficacitate intermediară (de exemplu, filgotinib, mirikizumab, risankizumab și guselkumab), mai degrabă decât a unui medicament cu eficacitate mai mică (de exemplu, adalimumab, vedolizumab, ozanimod și etrasimod).

La pacienții adulți din ambulatoriu cu CU moderată până la severă, AGA sugerează împotriva utilizării monoterapiei cu tiopurină pentru inducerea remisiunii, dar sugerează utilizarea monoterapiei cu tiopurină față de niciun tratament pentru menținerea remisiunii (de obicei indusă de corticosteroizi). AGA sugerează împotriva utilizării monoterapiei cu metotrexat pentru inducerea sau menținerea remisiunii. La pacienții adulți din ambulatoriu cu CU moderată până la severă, AGA sugerează utilizarea infliximab, adalimumab și golimumab în combinație cu un imunomodulator față de monoterapia corespunzătoare.

Cu toate acestea, AGA nu face nicio recomandare în favoarea sau împotriva utilizării antagoniștilor TNF- $\alpha$  în combinație cu un imunomodulator, față de utilizarea biologică non-TNF în monoterapie. La pacienții cu CU care se află în remisie clinică fără corticosteroizi timp de cel puțin 6 luni după terapia combinată cu antagoniști TNF și un imunomodulator, AGA sugerează împotriva retragerii antagoniștilor TNF, dar nu face nicio recomandare în favoarea sau împotriva retragerii imunomodulatorilor.

La pacienții adulți din ambulatoriu cu CU moderată până la severă, care nu au răspuns la tratamentul cu 5-aminosalicilați și care au trecut la terapie cu imunomodulatoare sau terapii avansate, AGA sugerează oprirea tratamentului cu 5-aminosalicilați. În cele din urmă, la pacienții adulți din ambulatoriu cu CU moderată-severă, AGA



sugerează utilizarea timpurie a terapiilor avansate și/sau a terapiei imunomodulatoare, mai degrabă decât implementarea graduală a tratamentului (pe principiul step-up) după eșecul 5-aminosalicilaților. Panelul a propus, de asemenea, considerații cheie de implementare pentru utilizarea optimă a acestor medicamente și a identificat mai multe domenii pentru cercetări viitoare.

Protocolul terapeutic de tratament al bolilor cronice inflamatorii intestinale, inclusiv al colitei ulcerative moderată sau severă, aprobat conform OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), **colita ulcerativă (CU)** și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant (calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional).

**I. Criterii de diagnostic**

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoză, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane, iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF  $\alpha$  se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

**II. Principii terapeutice în BII**

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave, tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatorile, cu excepția metotrexatului).

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii).

### **III. Tratamentul standard**

#### **1. Colita ulcerativă:**

**a. Preparatele 5-ASA** (sulfasalazină-tb, mesalazină: tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia.

Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite.

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

**b. Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200 - 400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

**c. Imunomodulatoarele:** Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare.

Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

.....

#### **2. Colita ulcerativă**

**a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)**

**b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azathioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).**

**c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.**

#### **NOTĂ**

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).

- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional

- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical"

- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

- **Upadacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

#### **A. Tratamentul de inducție:**

##### **• Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:**

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele



scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni

- copii cu greutatea  $\geq 40$  kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare - săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni

• **Infliximab - original și biosimilar**

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

**NOTĂ - Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** - se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere.

• **Vedolizumab**

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni - în b. Crohn și colită ulcerativă.

- pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.

- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0, S2 și S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- **Ustekinumab** - boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original). Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.

- Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

**Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).**

| Greutatea pacientului          | Doza recomandată    |
|--------------------------------|---------------------|
| $\leq 55$ kg                   | 260 mg - 2 flacoane |
| $> 55$ kg până la $\leq 85$ kg | 390 mg - 3 flacoane |
| $> 85$ kg                      | 520 mg - 4 flacoane |

• **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.

- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16-a.

- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți  $\geq 65$  ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm<sup>3</sup>, număr total de neutrofile < 1000/mm<sup>3</sup>, valoarea Hb < 9g/dl

• **Upadacitinib**

- Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.

- La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.

- Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.

- Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.

- La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.

- La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

- Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:

o cu vârsta de 65 de ani și peste;

o cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foști fumători care au fumat o perioadă îndelungată);

o cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienți cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 10<sup>9</sup> celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 10<sup>9</sup> celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

#### **B. Tratamentul de menținere a remisiunii:**

• **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** 120 mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.

##### **• Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**

- În schema de menținere **switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)** la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv).

- Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni.

- Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.

- În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul inițial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.

- Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.

• **Adalimumab** (original și biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg - 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.

• **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).

- La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni.

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.

• **Ustekinumab** în boala Crohn (original și biosimilar) și colită ulcerativă (original) subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.

- Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.

- Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.

- Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.

##### **• Tofacitinib**

- Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.

- Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.

- Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți  $\geq 65$  ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.

- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

**Nota bene!**

- Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.

- Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

**• Upadacitinib**

- Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient: -

o Doza de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

- Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:

o O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.

o La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.

o Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficientă.

- La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.

- În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

**C. Evaluarea răspunsului terapeutic**

**Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF** va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

**Răspunsul terapeutic la Vedolizumab** va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

**Evaluarea răspunsului la ustekinumab** se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

**Evaluarea răspunsului la tofacitinib** se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs.

**Evaluarea răspunsului la upadacitinib** se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib



trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durată de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

.....

## **2. Pentru colita ulcerativă:**

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament

- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau *C. difficile*, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.

- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate."

## **Eficacitate și siguranță clinică – studiile OCTAVE**

Eficiența și profilul de siguranță al tofacitinib comprimate filmate pentru tratamentul pacienților adulți cu CU activă, moderată până la severă (scor Mayo 6 până la 12, cu subscor de endoscopie  $\geq 2$  și subscor de sângerare rectală  $\geq 1$ ) au fost evaluate în 3 studii randomizate multicentrice, în regim dublu-orb, controlate cu placebo: 2

studii identice de inducție (OCTAVE Induction 1 și OCTAVE Induction 2), urmate de 1 studiu de menținere (OCTAVE Sustain) și un studiu de siguranță pe termen lung, deschis, aflat în curs de desfășurare.

Studiile de inducție au randomizat 1.139 de pacienți, inclusiv 905 pacienți din grupul tratat cu tofacitinib și 234 de pacienți din grupul placebo.

În studiul OCTAVE 1, pacienții primiseră cel puțin o linie de tratament convențional [cu aminosalicilați (93,5%) și/sau corticosteroizi (90,6%) și/sau imunosupresoare (76,1%)] și tratament anti-TNF în 53,3% din cazuri. Dintre toți pacienții din studiu, 80,6% nu au răspuns la tratamentul cu 5-aminosalicilați, 74,9% nu au răspuns la corticosteroizi, 74,1% nu au răspuns la imunosupresoare și 51,3% nu au răspuns la anti-TNF.

În studiul OCTAVE 2, pacienții au primit cel puțin o linie de tratament convențional [aminosalicilați (92,1%) și/sau corticosteroizi (90,0%) și/sau imunosupresoare (71,7%)] și tratament anti-TNF în 55,3% din cazuri. Dintre toți pacienții din studiu, 71,9% nu au răspuns la tratamentul cu 5-aminosalicilați, 71,3% nu au răspuns la corticosteroizi, 69,5% nu au răspuns la imunosupresoare și 52,1% nu au răspuns la anti-TNF.

După 8 săptămâni de tratament:

- Procentul pacienților care au obținut remisie (criteriu principal de evaluare) a fost mai mare în grupurile tratate cu tofacitinib decât în grupul placebo:

- în studiul OCTAVE 1: acest procent a fost de 18,5% în grupul tratat cu tofacitinib și de 8,2% în grupul placebo, o diferență de 10,3%,  $Î\ 95\% [4,3; 16,3]$ ,  $p=0,007$ .

- în studiul OCTAVE 2: acest procent a fost de 16,6% în grupul tratat cu tofacitinib și de 3,6% în grupul placebo, o diferență de 13%,  $Î\ 95\% [8,1; 17,9]$ ,  $p=0,0005$ .

- Procentul pacienților care au prezentat vindecare a mucoasei (criteriu de evaluare secundar ierarhic) a fost mai mare în grupul tratat cu tofacitinib decât în grupul placebo:

- în studiul OCTAVE 1: acest procent a fost de 31,3% în grupul tratat cu tofacitinib și de 15,6% în grupul placebo, o diferență de 15,7%,  $Î\ 95\% [8,1; 23,4]$ ,  $p=0,0005$ .

- în studiul OCTAVE 2: acest procent a fost de 28,4% în grupul tratat cu tofacitinib și de 11,6% în grupul placebo, o diferență de 16,8%,  $Î\ 95\% [9,5; 24,1]$ ,  $p=0,0002$ .

Pentru menținerea remisiunii în studiul OCTAVE Sustain: pacienții înrolați în studiile de inducție și care au prezentat un răspuns clinic (criteriu de evaluare secundar) în săptămâna 8 au fost înrolați în studiul OCTAVE Sustain de fază III, un studiu controlat, randomizat, dublu-orb, care a comparat două doze de tofacitinib cu placebo. 593 de pacienți au fost randomizați, respectiv 198 în grupul tratat cu tofacitinib 5 mg x2/zi, 197 în grupul tratat cu tofacitinib 10 mg x2/zi și 198 de pacienți în grupul placebo. Dintre aceștia, 179 de pacienți se aflau în remisie la includerea în studiu. După 52 de săptămâni de tratament, procentul de pacienți care au obținut remisia (criteriu final principal) a fost mai mare în grupul tratat cu tofacitinib 5 mg (34,3%) decât în grupul placebo (11,1%), o diferență de 23,2%,  $Î\ 95\% [17,8; 28,6]$ ,  $p=0,0002$ .



95% [15,3; 31,2],  $p < 0,0001$ . În mod similar, acest procent a fost mai mare în grupul tratat cu tofacitinib 10 mg (40,6%) decât în grupul placebo (11,1%), cu o diferență de 29,5%,  $\hat{I} 95\%$  [21,4; 37,6],  $p < 0,0001$ .

Superioritatea tofacitinibului la aceste două doze față de placebo a fost demonstrată și pentru criteriile de evaluare secundare „cicatrizarea mucoasei în săptămâna 52” și „procentul de pacienți în remisie susținută fără corticosteroizi dintre pacienții în remisie la momentul inițial în săptămânile 24 și 52”, știind că aceste două criterii de evaluare au fost analizate utilizând o metodă adecvată de gestionare a riscului alfa. Analizele exploratorii pe subgrupuri nu au evidențiat nicio diferență în rezultate în funcție de eșecul sau nu al terapiei anti-TNF la momentul inițial.

#### *Rezultatele legate de starea de sănătate și calitatea vieții*

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o mai mare îmbunătățire față de momentul inițial, a scorurilor de sinteză ale componentei fizice (PCS) și ale componentei mentale (MCS) și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, comparativ cu placebo. În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorurilor PCS și MCS și a tuturor celor 8 domenii ale SF-36, în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

În studiile de inducție (OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2), tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat în săptămâna 8 o îmbunătățire mai mare față de momentul inițial, a scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale Chestionarului de evaluare a bolii inflamatorii intestinale (IBDQ) (simptome intestinale, funcție sistemică, funcție emoțională și funcție socială), comparativ cu placebo.

În studiul de menținere (OCTAVE Sustain), tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a demonstrat o menținere susținută a îmbunătățirii scorului total și a tuturor celor 4 domenii ale IBDQ în săptămâna 24 și săptămâna 52, comparativ cu placebo.

De asemenea, au fost observate îmbunătățiri ale chestionarului EuroQoL cu 5 dimensiuni (EQ-5D) și în diferite domenii ale chestionarului despre productivitatea muncii și afectarea activității (WPAI-UC), atât în studiile de inducție, cât și în cel de menținere, comparativ cu placebo.

#### *Studiul de extensie în regim deschis (OCTAVE Open)*

Pacienților care nu au obținut răspuns clinic în unul din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2), după 8 săptămâni de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, li s-a permis să intre într-un studiu de extensie în regim deschis (OCTAVE Open). După 8 săptămâni suplimentare de tratament cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, 53% (154/293) dintre pacienți au obținut răspuns clinic și 14% (42/293) dintre pacienți au obținut remisia.

Pacienților care au obținut răspuns clinic în 1 din studiile de inducție (OCTAVE Induction 1 sau OCTAVE Induction 2) cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, dar au prezentat eșec la tratament după ce doza a fost redusă la

tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau ca urmare a întreruperii tratamentului în OCTAVE Sustain (de exemplu, au fost randomizați către placebo), li s-a crescut doza de tofacitinib la 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open. După 8 săptămâni de tofacitinib 10 mg de două ori pe zi în OCTAVE Open, remisia a fost obținută la 35% (20/58) dintre pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi în OCTAVE Sustain și la 40% (40/99) dintre pacienții cu întreruperea dozei în OCTAVE Sustain. În luna 12 în OCTAVE Open, 52% (25/48) și, respectiv, 45% (37/83) dintre acești pacienți au atins remisia.

În plus, în luna 12 a studiului OCTAVE Open, 74% (48/65) dintre pacienții care au atins remisia la sfârșitul studiului OCTAVE Sustain, fie cu tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, fie cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, au rămas în remisie în timp ce li s-a administrat tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Datele privind eficacitatea nu permit o evaluare a eficacității tofacitinibului în absența unui grup de control. Acestea sunt prezentate cu titlu informativ: la 36 de luni, cu tofacitinib 5 și 10 mg de două ori pe zi, 66,9% și respectiv 40,3% au avut un răspuns clinic, 64,6% și 37,1% au avut o ameliorare endoscopică, iar 58,9% și 33,7% au menținut sau au obținut remisia.

#### PRECIZARE SETS

Pfizer România SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic OCTAVE Ind 2 (Nr. EudraCT: 2011-004579-35), Protocol nr. A3921095, versiunea finală 30.09.2011 și a studiului clinic OCTAVE Sustain (Nr. EudraCT: 2011-004580-79), Protocol nr. A3921096, versiunea finală 30.09.2011 și rapoartele finale, care dovedesc desfășurarea acestor studii pe teritoriul României.

Titlul studiului OCTAVE Ind 2:

*„A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral CP-690,550 as an Induction Therapy in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis” (9).*

Titlul studiului OCTAVE Sustain:

*„A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral CP-690,550 as a Maintenance Therapy in Subjects With Ulcerative Colitis” (6).*

Studiul de inducție s-a desfășurat în 2 centre din țară și a inclus în total 6 pacienți români, dintre care 4 pacienți în grupul de tratament și 2 pacienți în grupul placebo, iar studiul de menținere s-a desfășurat în 2 centre din România și a inclus 6 pacienți în brațul de tratament.

Rezultatele de eficacitate și siguranță ale celor două studii clinice, care au stat la baza autorizării prin procedură centralizată a indicației evaluate, au fost prezentate mai sus.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Conform avizului adoptat de Comisia de Transparență la data de 29 noiembrie 2023, ca urmare a reevaluării inhibitorilor JAK în colita ulcerativă, a fost menținut **beneficiul important** acordat pentru XELJANZ (tofacitinib) în tratamentul colitei ulcerative moderate până la sever activă la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau nu au tolerat terapiile convenționale, cel puțin un agent anti-TNF $\alpha$  și vedolizumab și atunci când alternativele sunt mai puțin adecvate.

### NICE/SMC

Ghidul **NICE** publicat la data de 28 noiembrie 2018, recomandă tofacitinib ca tratament cost-eficace pentru colita ulceroasă moderată până la sever activă la pacienții adulți cu răspuns inadecvat sau care nu pot tolera terapia convențională sau biologică, pe baza beneficiilor și costurilor legate de sănătate comparativ cu terapia convențională și medicamentele biologice. Tratamentul cu tofacitinib este recomandat numai dacă compania îl furnizează cu discountul agreeat conform acordului comercial.

Conform Deciziei nr. 2122/11.02.2019, ca urmare a analizei dovezilor furnizate de companie și a aplicării reducerii confidențiale la costul medicamentului, **SMC** a acceptat tofacitinib ca posibil tratament în cadrul NHS Scotland, pentru pacienții adulți cu colită ulcerativă moderată până la sever activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au prezentat intoleranță fie la terapia convențională, fie la un agent biologic.

### IQWiG/G-BA

Decizia G-BA publicată în data de 20.03.2019, referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu tofacitinib în raport cu terapia de comparație adecvată (ACT), pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) moderată până la sever activă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau prezintă intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic, este după cum urmează:

a) *Pacienți adulți cu colită ulcerativă moderată până la sever activă care au avut un răspuns inadecvat la terapia convențională, care nu mai răspund la aceasta sau care prezintă intoleranță sau au o contraindicație*

ACT: un antagonist al TNF- $\alpha$  (adalimumab, infliximab sau golimumab).

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional al tofacitinib comparativ cu ACT: **nu există dovezi ale unui beneficiu adițional.**

b) *Pacienți adulți cu colită ulcerativă moderată până la sever activă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau prezintă intoleranță la un medicament biologic, cum ar fi un antagonist TNF- $\alpha$  sau un inhibitor de integrină*

ACT: un antagonist al TNF- $\alpha$  (adalimumab sau infliximab sau golimumab) sau un inhibitor de integrină (vedolizumab), ținând cont de RCP și de terapia (terapiile) anterioară(e)

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional al tofacitinib comparativ cu ACT: ***nu există dovezi ale unui beneficiu adițional.***

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

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI TOFACITINIBUM, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în **24 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază 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”.

Calculul costurilor terapiei, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Cap.I, pct.23:

„NOTĂ:

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 sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății 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 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.”

Solicitantul a propus ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei medicamentul cu DC ENTYVIO 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI VEDOLIZUMABUM), rambursat în Listă conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ prezentat anterior și care corespunde definiției comparatorului în acord cu prevederile OMS nr.861/2014 actualizat, prezentată mai sus.

Pentru calculul costurilor terapiei (de mai jos) s-a luat în considerare situația pacienților responderi cu administrarea tratamentului conform dozei recomandate în RCP, având în vedere faptul că SETS nu dispune de date la nivel național referitoare la procente de pacienți cu CU activă moderată până la severă, responderi/non-responderi sau cu afecțiuni asociate/factori de risc, care necesită reducerea/extinderea dozelor, pentru tratamentele cu Entyvio și Xeljanz (Tabel nr.3).

#### Calculul costurilor terapiei cu Entyvio 300 mg

Schema de administrare recomandată pentru vedolizumab intravenos este 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

An 1: inițiere 3 fl + menținere 5 fl = 8 fl.

An 2+3: 2 x menținere 7 fl = 14 fl.

Costuri 3 ani: 22 fl x 6361,88 = 139.961,36 lei.

#### Calculul costurilor terapiei cu Xeljanz 5 mg

Inițiere: doza recomandată este de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni.

Menținere: doza recomandată pentru tratamentul de menținere este de tofacitinib 5 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi.

An 1: inițiere 2 cpr x 2 x 56 zile + menținere 2 cpr x 309 zile = 618 cpr.

An 2+3: 2 x ( 2 cpr x 365 zile ) = 1460 cpr

Costuri 3 ani: 2302 cpr x 51,59 lei/cpr = 118.990,38 lei.

**Tabel nr.3: Calculul costurilor terapiei**

| DCI                  | DC                                              | Ambalaj                     | PAM/UT (lei)   | Cost terapie 3 ani (lei) | Costuri față de comparator (%) |
|----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|
| <b>Vedolizumabum</b> | <b>Entyvio 300 mg pulb.pt.conc.pt.sol.perf.</b> | <b>cutie x 1fl x 300 mg</b> | <b>6361,88</b> | <b>139.961,36</b>        | <b>-</b>                       |
| <b>Tofacitinibum</b> | <b>Xeljanz 5 mg</b>                             | <b>cutie x 56 cpr film</b>  | <b>51,69</b>   | <b>118.990,38</b>        | <b>-14,98</b>                  |

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

În concluzie, Xeljanz generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, respectiv un **impact bugetar negativ**.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

| Criterii de evaluare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Punctaj    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| 2. ETM bazată pe cost-eficacitate                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
| <b>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</b>                                                                                                                                                                               |            |
| 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         |
| 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:<br>(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; | 45*        |
| <b>4. Costurile terapiei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
| 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         |
| <b>TOTAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>100</b> |

\*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.

## 6. CONCLUZII

Ca urmare a reevaluării medicamentului Xeljanz, pe baza elementelor suplimentare depuse de Pfizer România SRL la dosar și în acord cu prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Tofacitinibum și DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate, pentru indicația „*Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic*”, întrunește punctajul de **includere necondiționată** 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, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm **rambursarea necondiționată** a medicamentului cu DCI TOFACITINIBUM și DC XELJANZ 5 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică „*Tofacitinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic*”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP XELJANZ: [Xeljanz, INN-tofacitinib citrate](#)
2. EPAR XELJANZ: [Xeljanz, INN-tofacitinib](#)
3. AVIS HAS: [Réévaluation des anti-JAK dans la rectocolite hémorragique](#)
4. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis - PubMed
5. [Ulcerative Colitis - StatPearls - NCBI Bookshelf](#)
6. OCTAVE SUSTAIN: [Study Results | A Study Of Oral CP-690,550 As A Maintenance Therapy For Ulcerative Colitis | ClinicalTrials.gov](#)
7. OCTAVE OPEN: [Study Details | Long-Term Study Of CP-690,550 In Subjects With Ulcerative Colitis | ClinicalTrials.gov](#)
8. OCTAVE INDUCTION 1: [Study Results | A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of CP-690,550 In Patients With Moderate To Severe Ulcerative Colitis | ClinicalTrials.gov](#)



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

9. OCTAVE INDUCTION 2: *Study Results | A Study To Evaluate Both The Efficacy and Safety Profile of CP-690,550 In Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis | [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)*
10. NICE GUIDANCE: *[Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis](#)*
11. SMC ADVICE: *[decision-explained-tofacitinib-final.pdf](#)*
12. DECIZIE G-BA: *[Beschluss](#)*

Report finalizat in data de: 23.06.2025

**Director General DGIF**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

**Șef Serviciu SETS**

**Dr. Mihaela Lavinia Popescu**