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

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ANIFROLUMABUM

INDICAȚIE: Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard

Data depunerii dosarului	**05.03.2026**
Numărul dosarului	**16299**

Adăugarea unei noi concentrații cu formă farmaceutică nouă în indicația de tratament a lupusului eritematos sistemic activ, moderat până la sever

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

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Anifrolumabum

1.2. DC: Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3 Cod ATC: L04AG11

1.4 Data eliberării APP: 14 Februarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Sverige

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	***soluție injectabilă***
Concentraţie	***150mg/ml (120 mg/0,8 ml)***
Calea de administrare	***subcutanat***
Mărimea ambalajului	***cutie cu 4 stilouri injectoare (pen-uri) preumplute 0,8 ml sol.inj.***

1.8. Preț aprobat conform avizului Ministerului Sănătății cu nr. 564782/03.03.2026, în baza notei AFR 3758/27.02.2026

Preţul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj	*4.408,43 lei*
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	*1.102,11lei*

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Saphnelo

Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 120 mg, administrată ca injecție subcutanată în fiecare săptămână.

Doze omise

Dacă este omisă o doză administrată subcutanat, pacientul trebuie instruit să administreze Saphnelo imediat ce își aduce aminte. Ulterior, pacientul poate începe o schemă nouă de administrare săptămânală începând cu ziua în care doza omisă a fost administrată sau reluarea programului în ziua stabilită pentru administrare, cu condiția să fie păstrat un interval de minim 3 zile între injecții.

Grupe speciale de pacienți

- **Vârstnici:** *Nu este necesară ajustarea dozei. Există informații limitate la pacienții cu vârsta ≥65 de ani (n=33); nu sunt disponibile date la pacienții cu vârstă peste 75 de ani.*
- **Insuficienţă renală:** *Nu este necesară ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.*

- **Insuficienţă hepatică:** *Nu este necesară ajustarea dozei.*
- **Copii şi adolescenţi:** *Siguranța și eficacitatea Saphnelo la copii și adolescenți (cu vârsta <18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

Mod de administrare: Pentru administrare subcutanată. Saphnelo se administrează ca injecție subcutanată la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare de 5 cm situată periombilical. Dacă un profesionist din domeniul sănătății sau o persoană care îngrijește pacientul administrează injecția, poate fi utilizată și partea superioară a brațului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, care prezintă contuzii, eritem sau indurații. Atunci când se injectează în aceeași regiune pacienții trebuie sfătuiți să aleagă o distanță de cel puțin 3 cm de ultimul loc de administrare.

Tranziția de la o cale de administrare la alta Dacă se face tranziția unui pacient de la administrarea pe cale intravenoasă la cea subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată la aproximativ 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos. Dacă se face tranziția unui pacient de la administrarea pe cale subcutanată la cea intravenoasă, prima perfuzie intravenoasă trebuie administrată la aproximativ 3 până la 4 săptămâni după ultima doză administrată subcutanat.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP Saphnelo.

Mecanism de acțiune: Anifrolumab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G1 kappa, care se leagă de subunitatea 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), cu specificitate și afinitate crescute. Această legare inhibă căile de semnalizare ale IFN de tip I, blocând astfel activitatea biologică a IFN de tip I. Anifrolumab induce, de asemenea, internalizarea IFNAR1, reducând astfel numărul de IFNAR1 de la suprafața celulară disponibili pentru legare. Blocarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I mediată de receptori inhibă expresia genelor responsive la IFN, precum și procesele inflamatorii și imunologice din cascada evenimentelor. Inhibarea IFN de tip I blochează diferențierea plasmocitelor și normalizează subseturile de celule T periferice, restabilind echilibrul dintre imunitatea adaptivă și cea înnăscută, care este dereglat în LES.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Astrazeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Anifrolumabum, respectiv DC Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut cu indicația terapeutică: ,, *Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard"* prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului

nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare -,,*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*,, respectiv adăugarea unei noi concentrații și cu formă farmaceutică nouă.

2. ANALIZA DE IMPACT FINANCIAR

În conformitate cu prevederile Notei 2 din subsolul Tabelului nr. 1 la ordin, pentru emiterea deciziei de adăugare în Listă a unei noi concentrații și a unei forme farmaceutice noi pentru medicamentul cu DCI rambursată, este necesar ca analiza de impact financiar să evidențieze un impact negativ sau neutru comparativ cu comparatorul.

Comparatorul este reprezentat de medicamentul cu forma farmaceutică sau concentrația corespunzătoare DCI deja compensată și inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, în aceeași indicație, respectiv Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Analiza de impact financiar se realizează în conformitate cu metodologia prevăzută în Anexa nr. 2 la ordin, Partea I, Cap. A, punctul 23, nota 1 – costul terapiei. Costul terapiei se calculează utilizând prețul cu amănuntul maximal cu TVA, conform Catalogului național al prețurilor medicamentelor de uz uman (CANAMED), aprobat la data evaluării sau aprobat de Ministerul Sănătății prin aviz intern de preț, cu valoarea în vigoare la data evaluării. Calculul se efectuează în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se determină pe baza dozei recomandate a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat.

Calculul comparativ al costurilor terapiei

Calculul terapiei pentru Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Conform RCP: ,,*Doza recomandată este de 120 mg, administrată ca injecție subcutanată în fiecare săptămână*."

,, *Fiecare stilou injector (pen) preumplut conține anifrolumab* 120 mg în 0,8 ml.*"

Conform avizului de preț eliberat de MS prețul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj pentru Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este 4408.43 lei/4 stilouri.

Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este **57.309,59 lei** (52 x 4408.43/4).

Calculul terapiei pentru Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Conform RCP: ,,*Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de o perfuzie cu anifrolumab".*

,,Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține anifrolumab 150 mg. Un flacon de concentrat de 2,0 ml conține anifrolumab 300 mg (150 mg/ml).”*

Conform CANAMED prețul cu amănuntul maximal cu TVA, pe ambalaj pentru Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este 4408,43 lei/ cutie cu 1 flac. din sticlă x 2 ml conc. (conţine 300 mg anifrolumab).

Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Saphnelo 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este **57.309,59 lei** (52 sapt x 4408,43 lei/4 sapt).

Comparând costurile cele 2 terapii, se constată că impactul bugetar aferent terapiei supusă evaluării este neutru.

3. STATUTUL DE RAMBURSARE A MEDICAMENTULUI CU DCI ANIFROLUMABUM

În prezent, medicamentul cu DCI Anifrolumabum este inclus în HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind poziționat la nr. 8 din cadrul G17 Colagenoze majore (lupus eritematos sistemic, sclerodermie, poli/dermatomiozită, vasculite sistemice) din Secţiunea C1 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din preţul de referinţă”* parte a *Sublistei C* ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%”. Medicamentul are alocate simbolurile ,,**1”.

Protocolul de prescriere în regim de rambursare pentru DCI Anifrolumabum inclus în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat în cele ce urmează:

*,, Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENŢI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**1, ANIFROLUMABUM**1*

I. INTRODUCERE

I.1. Definiţia afecţiunii. Lupusul eritematos sistemic (LES), boală cronică reumatică caracterizată prin manifestări clinice polimorfe, care afectează aproape toate organele şi ţesuturile, secundar pierderii pasagere a toleranţei la "self " şi producerii de autoanticorpi, este etichetată ca prototip al bolilor autoimune. Dintre autoanticorpii care caracterizează boala, anticorpii antinucleari şi anticorpii antifosfolipidici sunt cei mai reprezentativi, leziunile celulare şi tisulare fiind produse prin variate mecanisme mediate imunologic. Etiologia bolii nu este cunoscută în totalitate. Interacţiunea dintre factorii de mediu (radiaţiile ultraviolete, virusurile, superantigenele bacteriene, medicamentele) cu factorii hormonali (nivele crescute ale estrogenilor, nivele scăzute ale testosteronului şi metaboliţilor intermediari) şi factorii imunologici (creşterea apoptozei ca sursă de antigene nucleare, scăderea eliminării celulelor apoptotice, deficienţa înnăscută sau dobândită a unor fracţiuni de complement cum este C1q), pe un teren genetic predispozant, reprezentat de anumite gene ale complexului major de histocompatibilitate (CMH) de clasa a II-a (HLA DR, HLA DQ, HLA DP) şi clasa a III-a (C2, C4), induce prin activarea şi supravieţuirea limfocitelor B, autoanticorpi specifici responsabili de leziunile celulare şi tisulare caracteristice bolii.

I.2. Prognostic terapeutic. Tratamentul în LES a contribuit la o creştere importantă a ratei de supravieţuire a pacienţilor cu această suferinţă şi, în plus, cauzele de deces s-au modificat major. Astfel, dacă în absenţa tratamentului, majoritatea pacienţilor decedau din cauza activităţii bolii,

actualmente, sub tratament, decesele sunt cauzate de evenimente cardiovasculare, infecţii sau neoplazii. Totuşi, în ciuda tratamentului standard, rata de mortalitate a pacienţilor cu LES rămâne crescută, fiind de aproximativ 4,6 ori mai mare faţă de populaţia generală. În plus, remisiunea durabilă în LES este atinsă la un număr limitat de pacienţi, pe când o proporţie crescută de pacienţi (55 - 70%) continuă să prezinte o activitate a bolii cu o rată anuală a puseelor de activitate de aproximativ 1,2/pacient/an. Persistenţa activităţii bolii, prezentarea ca boală cronică cu pusee de activitate sau boală recurentă şi corticoterapia prelungită sunt factori predictivi majori ai leziunilor tisulare sau de organ care ulterior determină acumulare suplimentară a altor leziuni tisulare, implicate nu numai în creşterea morbidităţii şi mortalităţii, dar şi în productivitate scăzută, alterarea calităţii vieţii şi costuri medicale directe crescute. Astfel, noi tratamente sunt necesare pentru pacienţii cu LES pentru a induce o remisiune prelungită, scăderea dozelor necesare de glucocorticoizi, reducerea frecvenţei puseelor de activitate a bolii şi pentru a reduce acumularea leziunilor structurale care determină leziuni definitive de organ şi insuficienţe pluriviscerale.

I.3. Diagnosticul LES. Medicul de specialitate stabileşte diagnosticul cert de LES. Pentru eligibilitatea terapiei biologice, diagnosticul va trebui să îndeplinească şi criteriile de clasificare EULAR/ACR din 2019 prezentate în Tabelul 1, cu definiţiile aferente din Tabelul 2.

Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu iniţial			
Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente			
↓			
ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiţionale de mai jos.			
↓			
Criterii adiţionale:			
Prezenţa unui criteriu cel puţin o singură dată este suficientă.			
Clasificarea LES necesită cel puţin 1 criteriu clinic şi ≥ 10 puncte.			
În fiecare domeniu, se ia în considerare criteriul cu cel mai mare punctaj pentru scorul total.			
Nu se vor lua în considerare criteriile dacă există o cauză mai probabilă decât LES. Criteriile nu trebuie să fie prezente simultan.			
Domeniu clinic şi criterii	***Punctaj***	***Domeniu imunologic şi criterii***	***Punctaj***
Constituţional		***Anticorpi antifosfolipidici***	
Febră	*2*	*Anticorpi anti-cardiolipină SAU*	
		Anticorpi anti-β2 glicoproteină I SAU	
		Anticoagulant lupic	*2*
Hematologic		***Complement***	
Leucopenie	*3*	*C3 sau C4 scăzut*	*3*
Trombocitopenie	*4*	*C3 şi C4 scăzut*	*4*
Anemie hemolitică	*4*		
Neuro-psihiatric		***Anticorpi specifici LES***	
Delir	*2*	*Anticorpi anti-ADNdc SAU*	*6*
Psihoză	*3*	*Anticorpi anti-Smith*	
Crize epileptice	*5*		
Muco-cutanat			
Alopecia necicatrizantă	*2*		
Ulcere orale	*2*		
Lupus cutanat subacut SAU discoid	*4*		
Lupus cutanat acut	*6*		
Seroase			
Efuziune pleurală sau pericardică	*5*		
Pericardită acută	*6*		
Musculo-scheletal			
Afectare articulară	*6*		
Renal			
Proteinurie > 0.5 g/24 h	*4*		
Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V	*8*		
Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	*10*		
Scor total:			
↓			
Clasificarea LES se realizează cu un scor ≥ 10, dacă criteriul iniţial este îndeplinit.			

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

Tabel 2. Definiţia criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu	***Definiţie***
Anticorpi antinucleari (ANA)	*Pozitivi peste valoarea de referinţă a laboratorului*
Febră	*>38,3° Celsius*
Leucopenie	*< 4 000/mm³*
Trombocitopenie	*< 100 000/mm³*
Anemie hemolitică	*Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut şi test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)*
Delir	*Caracterizat prin (1) modificarea conştienţei sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, şi (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la < 2 zile, şi (3) fluctuaţia simptomelor pe parcursul zilei, şi (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziţiei, sau a afectului (de exemplu nelinişte, inversarea ciclului somn/ veghe)*
Psihoză	*Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale şi/ sau halucinaţii fără conştientizare şi (2) absenţa delirului*
Criză epileptică	*Convulsii primare generalizate sau convulsii parţiale/ focale*
Alopecia necicatrizantă	*Observată de un medic*)*
Ulcere orale	*Observate de un medic*)*
Lupus cutanat subacut SAU discoid	*Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic*): erupţie cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită.* *Lupus eritematos discoid observat de un medic*): leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului.* *Modificările sunt prezente la biopsie.* *Lupus cutanat subacut: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică.* *Lupus discoid: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular şi/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină şi îngroşarea membranei bazale.*
Lupus cutanat acut	*Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*).* *Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice.* *Lupus cutanat acut: dermatită de interfaţă vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut.*
Efuziune pleurală sau pericardică	*Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele*
Pericardită acută	*Cel puţin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuţită, se agravează la inspiraţie, ameliorată în poziţia aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN).*
Afectare articulară	*Oricare dintre (1) sinovită a cel puţin 2 articulaţii caracterizate clinic prin tumefacţie sau lichid intra-articular SAU (2) artralgii în cel puţin 2 articulaţii cu redoare matinală de cel puţin 30 minute.*
Proteinurie > 0,5 g/24 h	*Proteinurie > 0,5 g/24 h sau raport proteine/creatinină în urină.*
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	*Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hipercelularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică.* *Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica şi prin imunofluorescenţă sau microscopie electronică.*
Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	*Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează < 50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială.* *Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥ 50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect 'anse de sârmă', dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă.*

**) Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.*

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activităţii bolii, criterii de includere/excludere şi schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumab, anifrolumab.

II.1. Tratamentul LES. Tratamentul pacienţilor cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii şi astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicităţii medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcţie de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinţei, de prezenţa leziunilor de organ, de asocierea comorbidităţilor şi complicaţiilor legate de boală şi de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale şi terapii medicamentoase. Pentru pacienţii pediatrici cu LES diagnosticul şi evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele şi schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienţi; interpretarea testelor de laborator va ţine cont de valorile normale ajustate funcţie de vârstă.

II.1.1. Măsuri generale:

- evitarea expunerii la radiaţii ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecţie solară de peste 30;

- evitarea creşterii fotosensibilităţii prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetracicline, chinolone);

- dietă echilibrată cu restricţii adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglucidică etc.);

- prevenirea aterosclerozei precoce: controlul tensiunii arteriale (ţinta < 130/80 mmHg), a hiperlipidemiei (ţinta LDL-colesterol < 100 mg/dL), renunţarea la fumat;

- prevenirea osteoporozei: supliment calciu 1 g/zi oral, vitamina D 1000 UI/zi oral, utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi (de preferat ≤ 5 mg echivalent prednison/zi) sau renunţarea la corticoterapie oricând este posibil, administrarea de bifosfonaţi când doza de glucocorticoizi depăşeşte 20 mg/zi echivalent prednison pentru mai mult de 3 luni;

- prevenirea infecţiilor: profilaxia endocarditei bacteriene la pacienţii cu vegetaţii, profilaxia infecţiei cu Pneumocystis jirovecii la pacienţii în tratament cu ciclofosfamidă sau glucocorticoizi > 20 mg/zi echivalent prednison;

- imunizarea: se indica vaccinarea anti-HPV (paciente < 26 ani), vaccinare antigripală şi antihepatită B (mai ales dacă se află în grupa de risc) şi vaccinare antipneumococică (pacienţii cu LES sunt în grupa de risc din cauza hiposplenismului funcţional şi deficitului de complement); este contraindicată la aceşti pacienţi imunizarea cu vaccinuri vii;

- sarcina este contraindicată în perioada de activitate a bolii, recomandându-se un minim de 6 luni de remisiune sau boală minim reziduală până la concepţie;

- prevenirea progresiei către insuficienţă renală a pacienţilor cu sindrom nefritic prin controlul tensiunii arteriale, prin utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie sau a blocanţilor de angiotensină;

- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. Terapie farmacologică

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:

• glucocorticoizii reprezintă piatra de temelie în tratamentul LES.

• imunomodulatoarele: antimalaricele de sinteză (...), dapsona (...)

• imunosupresoarele: ciclofosfamida (...), ciclofosfamida (...), azatioprina (...), micofenolatul mofetil (...), ciclosporina A (...), metotrexatul (...), leflunomida (....)

• tratamentul simptomatic: antiinflamatoarele nesteroidiene (...)

a) Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:medicamentoase biologice în LES

*• **Belimumab (DCI: Belimumabum)** este un anticorp monoclonal complet uman din clasa IgG1 direcţionat împotriva formei solubile a sBLyS ("soluble B lymphocyte stimulator"), inhibând legarea acestuia de receptorii de pe suprafaţa limfocitului B, cu alterarea funcţiei şi supravieţuirii limfocitului B, cu rol major în patogeneza LES. Belimumab este indicat ca tratament asociat terapiilor standard existente pentru pacienţii adulţi sau copii în vârstă de peste 5 ani cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu anticorpi anti-ADNdc pozitivi şi complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard a bolii.*

*• **Anifrolumab (DCI: Anifrolumabum**) este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 îndreptat împotriva subunităţii 1 a receptorului pentru interferonul de tip I (IFNAR1), ce determină inhibarea căilor de semnalizare ale IFN de tip I şi, de asemenea, internalizarea IFNAR1. Anifrolumab reglează dezechilibrul dintre imunitatea adaptivă şi cea înnăscută prezentă în LES prin blocarea diferenţierii plasmocitelor şi normalizarea subseturile de celule T periferice. Anifrolumab este indicat ca terapie asociată în tratamentul pacienţilor adulţi cu LES activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de anticorpi, în ciuda utilizării tratamentului standard.*

*II.2. **Evaluarea activităţii bolii***

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru introducerea unui pacient în tratamentul cu belimumab sau anifrolumab şi se face de către medicul de specialitate care utilizează în acest sens indicele SELENA-SLEDAI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index" - Tabel 3). Se punctează dacă modificarea fiecărui domeniu de mai jos este prezentă în momentul vizitei sau în cele 30 zile anterioare acesteia. Scorul SELENA-SLEDAI total este suma scorurilor fiecărui domeniu şi variază între 0 - 105, cu următoarea semnificaţie:

- 0: remisiune completă;

- 1 - 5: activitate uşoară;

- 6 - 10: activitate moderată;

- 11 - 19: activitate intensă;

- > 20: activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES ("flare"), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI ("Safety of Estrogens în Lupus National Assessement Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index") prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită şi evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activităţii bolii, medicul de specialitate utilizează PGA ("Physician Global Assessement"), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absenţa bolii; 1 reprezintă boală cu activitate uşoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă. (…)

***Tabel** 4. Indexul de puseu de boală SELENA-SLEDAI FI pentru LES*	
***Puseu de boală uşor sau moderat** (cel puţin 1 dintre domeniile de mai jos)*	***Puseu de boală sever** (cel puţin 1 dintre domeniile de mai jos)*
creşterea SLEDAI cu > 3 puncte, cu scor total < 12 puncte	*creşterea SLEDAI la > 12 puncte*
apariţie nouă sau agravare: - lupus cutanat (lupus discoid, fotosensibilitate/ rash, lupus profund (paniculită lupică), vasculită cutanată, lupus bulos); - ulcere nazo-faringiene; - pleurezie; - pericardită; - artrită; - febră în cadrul bolii.	*apariţie nouă sau agravare: - neuro-lupus; - vasculită; - nefrită; - miozită; - trombocite < 60000/mm³; - anemia hemolitică (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL în decursul a 2 săptămâni; manifestări care să necesite dublarea dozelor de glucocorticoizi până la doze totale > 0,5 mg/kg corp/zi sau spitalizare.*
creşterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	*O creştere a dozei de glucocorticoizi > 0,5 mg/kg corp/zi, echivalent prednison*
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	*Adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosfamidă, azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat) sau spitalizare pentru LES*
creşterea PGA cu ≥ 1, dar cu scor final ≤ 2,5	*creşterea PGA la o valoare > 2,5*

II.3. Tratamentul biologic cu belimumab şi anifrolumab

II.3.1. Criterii de includere a pacienţilor cu LES în tratamentul cu belimumab, anifrolumab

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani pentru pacienţi adulţi; vârsta între 5 şi 18 ani pentru pacienţi pediatrici (doar Belimumab se poate administra la pacienţii pediatrici)

2. diagnostic cert de LES care îndeplineşte criteriile de clasificare EULAR/ ACR 2019;

3. LES cu activitate moderată sau severă (SELENA-SLEDAI ≥ 6, calculat pe baza evaluărilor efectuate cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab) în ciuda tratamentului medicamentos standard efectuat timp de minim 12 săptămâni înaintea deciziei privind indicaţia de belimumab sau anifrolumab, cu cel puţin unul dintre următoarele medicamente (cu excepţia cazurilor de intoleranţă sau reacţii adverse majore), în monoterapie sau în terapie combinată, indicate diferenţiat, în funcţie de forma de manifestare şi de severitatea bolii (pentru cazurile de LES pediatric doar preparatele indicate, la care dozele se ajustează corespunzător):

- hidroxiclorochină 200 - 400 mg/zi;

- azatioprină 1 - 2,5 mg/kg corp/zi;

- micofenolat mofetil 1 - 3 g/zi;

- ciclosporină A 2,5 - 5 mg/kg corp/zi;

- metotrexat 15 - 20 mg/săptămână;

- leflunomidă 10 - 20 mg/ zi;

- ciclofosfamidă puls-terapie (0,5 - 1 g/puls) sau oral (1 - 2 mg/kg corp/zi).

4. LES în tratament cortizonic (cel puţin 5 mg/zi echivalent prednison, pentru cazurile de LES pediatric doar în cazurile indicate, la care dozele se ajustează corespunzător).

5. Autoimunitate de tip lupic (oricare dintre cei de mai jos), evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab):

- anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

- anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);

- anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referinţă a laboratorului);

6. Complement scăzut (oricare dintre: C3, C4, CH50) sub valoarea de referinţă a laboratorului oricând pe parcursul evoluţiei bolii.

7. Evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA) de cel puţin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumab sau anifrolumab).

II.3.2. Contraindicaţii şi criterii de excludere din tratamentul biologic

A. Anticorpi anti-BlyS: Belimumab

- LES cu afectare renală severă curentă: proteinurie > 1,5 g/24 de ore şi/sau clearance al creatininei ≤ 30 mL/minut/1.73 m2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente).

- LES cu afectare neurologică severă curentă.

- LES sever cu afectare de organ, în cursul tratamentului cu alte terapii biologice (de ex. rituximab), este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de belimumab după perioada de wash-out.

- pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste, hepatite virale B sau C, infecţia cu HIV sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant.

- pacienţi cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficienţă de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

- pacienţi cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

- hipersensibilitate sau alergie la belimumab sau la orice component din preparat.

- sarcina şi alăptarea.

- pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă.

- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumab sau în ultimele 30 de zile.

- afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

- orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului;

- atenţionări: pacienţii care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor şi simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumab trebuie evaluaţi pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauţie dacă belimumab se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.

- lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

- pierderea calităţii de asigurat.

- pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- LES cu afectare renală severă curentă: raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg şi/sau rata filtrării glomerulare ≤ 30 mL/minut/1.73 m2 (pacientul poate avea afectare renală severă în antecedente). Au fost excluşi din studii pacienţii care prezentau nefrită lupică activă severă.

- LES cu afectare severă curentă la nivelul sistemului nervos central.

- LES în terapie asociată cu alte terapii biologice. Este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.

- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de anifrolumab după perioada de wash-out.

- Pacienţi cu infecţie activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecţia nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienţii cu tuberculoză activă.

- Hipersensibilitate sau alergie la anifrolumab sau la orice component din preparat.

- Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potenţial.

- Pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă primară.

- Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumab nu este recomandată.

- Afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.

- Orice contraindicaţii menţionate de rezumatul caracteristicilor produsului.

- Lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament.

- Pierderea calităţii de asigurat.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obţinut la prima evaluare şi nu există reacţii adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab este necesară îndeplinirea a cel puţin unui criteriu la fiecare 24 săptămâni:

1. scăderea SELENA-SLEDAI

2. reducerea necesarului de glucocorticoizi faţă de doza iniţială dinaintea începerii tratamentului biologic.

3. menţinerea sau reducerea evaluării activităţii bolii de către medic (PGA)

4. absenţa puseelor de boală severe de la evaluarea precedentă.

Tratamentul biologic se întrerupe dacă nu sunt îndeplinite criteriile de continuare sau dacă apar reacţii adverse severe la belimumab sau anifrolumab care să îndeplinească criteriile de excludere sau contraindicaţiile faţă de tratamentul biologic.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienţi.

II.3.4. Screeningul anterior iniţierii terapiei cu belimumab sau anifrolumab

Deşi nu sunt relatate cazuri de activare a tuberculozei sau de reactivare a hepatitei cu virusurile hepatitice B şi C, radiografia pulmonară, determinarea serologiei virusurilor B (antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs) şi C (anticorpi anti-HCV) sunt recomandate înaintea începerii tratamentului cu belimumab sau anifrolumab.

II.3.5. Administrarea tratamentului biologic

A. Anticorpi anti-BLyS: Belimumab

- Tratamentul cu belimumab trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic calificat cu experienţă în diagnosticarea şi tratarea LES, care lucrează într-o secţie/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatrie, ce posedă dotările şi personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumab.

- Belimumab se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră şi trebuie reconstituit şi diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumab în zilele 0, 14 şi 28, şi apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicaţia, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumab.

- Administrarea belimumab poate conduce la reacţii de hipersensibilitate severe care pot pune viaţa în pericol şi la reacţii cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacţiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la belimumab. Perfuziile cu belimumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

B. Anticorpi anti-IFNAR1: Anifrolumab

- Tratamentul trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic cu experienţă în tratarea LES.

- Doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menţinut un interval minim de 14 zile între doze.

- Administrarea de anifrolumab poate determina reacţii grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienţii cu istoric de reacţii legate de administrarea în perfuzie, premedicaţia (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumab. Dacă apare o reacţie gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiat un tratament adecvat.

- Toate reacţiile de hipersensibilitate la anifrolumab au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariţie a unei astfel de reacţii trebuie luat în consideraţie la fiecare administrare. Reacţiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate uşoară până la moderată şi nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumab.

- Pacienţii cu antecedente de alergii sau reacţii de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacţii de hipersensibilitate la anifrolumab. Perfuziile cu anifrolumab trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacţii. Pacienţii trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacţiei.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumab sau anifrolumab

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, boli infecţioase, pediatrie sau medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie clinică generală/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

- informaţii demografice şi generale despre pacient;

- diagnosticul cert de LES, care îndeplineşte criteriile EULAR/ACR 2019;

- istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament);

- antecedente semnificative şi comorbidităţi;

- evaluarea activităţii bolii conform cu SELENA-SLEDAI;

- evaluarea activităţii bolii de către medic (PGA);

- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;

- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;

- alte teste de laborator relevante;

- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;

- apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice cu belimumab sau anifrolumab se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic cu belimumab sau anifrolumab. Pentru medicul care oferă a doua opinie se aplică aceleaşi reguli ca pentru medicul care iniţiază şi supraveghează tratamentul cu belimumab sau anifrolumab (vezi cap. II.3.5).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric părintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric părintelui sau reprezentantului legal) să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic precum şi pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat".

4. CONCLUZII

În acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Anifrolumabum și DC Saphnelo 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut **<u>îndeplinește</u>** criteriile de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.1 pentru indicația terapeutică: *„Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard".*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru DCI Anifrolumabum prin adăugarea a unei noi concentrații cu formă farmaceutică nouă în indicația terapeutică: *Saphnelo este indicat ca terapie adăugată pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard".*

Bibliografie:

1. RCP Saphnelo https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251212167996/anx_167996_ro.pdf
2. Ord.MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
3. Ord.MS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. Ord.MS/CNAS nr. 564/499 cu modificările și completările ulterioare
5. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
6. Aviz de pret de la MS . 564782/03.03.2026, în baza notei AFR 3758/27.02.2026

Raport finalizat in data de: 29.06.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI