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: DUPILUMAB

INDICAŢIA: ***la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere***

Data depunerii dosarului	**17.06.2022**
Număr dosar	**8860**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populational

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: Dupilumab

1.2.1. DC: Dupixent 300 mg

1.2.1. DC: Dupixent 200 mg

1.3 Cod ATC: D11AH05

1.4. Data eliberării APP: septembrie 2017

1.5. Deținătorul APP : SANOFI-AVENTIS GROUPE-Franța

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	Dupixent 200 mg soluție injectabilă	Dupixent 300 mg soluție injectabilă
Concentraţia	175mg/ml	300 mg (150 mg/ml)
Calea de administrare	subcutanată	subcutanată
• Mărimea ambalajului	• Cutie cu 2 stilouri injectoare (pen) preumplute x 1,14 ml sol. • Cutie cu 2 seringi preumplute cu scut pt. ac x 1,14 ml sol.	• Cutie cu 2 seringi preumplute cu scut pt. ac x 1,14 ml sol. • Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparenta de tip 1 siliconata, cu un ac fix din otel inoxidabil, cu scut pentru ac, cu perete subţire x 2 ml sol. inj. in seringă preumplută • Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă transparenta de tip 1 siliconata, cu un ac fix din otel inoxidabil cu perete subţire x 2 ml sol. inj. in seringă preumplută

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății 443/2022 actualizat:

Medicament	Dupixent 200 mg	Dupixent 300 mg
Preţul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	**5825,66 lei**	**5.825,66 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.912,83 lei	2.912,83 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Dupixent (1)

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Dupixent este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.	Doza recomandată de dupilumab la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este specificată în tabelul 1. În cazul pacienților care utilizează concomitent corticosteroizi orali se poate scădea doza de corticosteroid, odată ce s-a obținut ameliorarea clinică cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroid trebuie realizată treptat.	Dupilumab este recomandat pentru tratamentul de lungă durată. Necesitatea continuării tratamentului trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de evaluarea pe care medicul o efectuează pacientului, din perspectiva nivelului de control al astmului bronșic.

Tabelul nr. 1 Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, având astm bronșic

Greutate corporală a pacientului	Dozele inițială și ulterioare
15 kg până la mai puțin de 30 kg	100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
30 kg până la mai puțin de 60 kg	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) sau 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)
60 kg sau peste	200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

Alte informații din RCP Dupilumab:

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală:

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă sunt disponibile date foarte limitate.

Insuficiență hepatică:

Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică

Greutate corporală:

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei în funcție de greutatea corporală la pacienți cu astm bronșic și vârsta de 12 ani și peste sau la adulți cu dermatită atopică sau RSCcPN.

Copii și adolescenți:

Siguranţa şi eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică, nu au fost stabilite. Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu greutate corporală < 15 kg nu au fost stabilite.Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea dupilumab la copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever, nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, având RSCcPN nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) 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, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul cu DCI Dupilumab este menționat în SUBLISTA C *aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la 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*, în G31g – *Dermatita atopică* și G31h: *Afecţiuni pulmonare cronice*, pozitia 2, adnotat cu **, ceea ce reprezintă faptul că tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi.

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Dupilumab este următorul (3):

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM - Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022

I. Indicaţii terapeutice

Dupilumab este indicat la adulţi şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste, ca tratament add-on pentru astm sever de tip T2 - caracterizat conform GINA, care este inadecvat controlat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreţinere.

Inflamaţia de tip T2 este o componentă importantă în mecanismul fiziopatologic al astmului. Dupilumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG4 care exercită o acţiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) şi interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 Rα/γc), precum şi semnalizarea celulară a IL-4 şi IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13Rα). IL-4 şi IL-13 sunt factorii principali implicaţi în afecţiunile inflamatorii de tip T2 la om, cum este astmul de tip T2.

La pacienţii trataţi cu Dupilumab asistam la blocarea timpurie a inflamaţiei de tip T2, accesând receptorii specifici pentru IL-4 şi IL-13 impactând în cascadă un număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienţilor cu astm sever în tratament cu Dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulţi şi adolescenţi cu astm sever cu vârsta de 12 ani şi peste;

2. Pacienţi cu astm sever inadecvat controlat cu doze mari de CSI sau controlaţi doar cu CSO (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienţi corticodependenţi) care la evaluarea fenotipului de astm sever de tip T2, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA 2021) încă prezintă:

- Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/µL sau
- FeNO ≥ 20 ppb sau
- Eozinofile în spută ? 2% sau
- Elemente ale astmului alergic (inclusiv IgE crescut > 30 UI) sau
- Necesitatea menţinerii CSO pentru a asigura controlul şi lipsa exacerbărilor frecvente: frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

(Se recomandă repetarea eozinofilelor din sânge sau FeNO până la 3x, cu cea mai mică doză posibilă de CSO)

3. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);

b. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete);

4. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2021, definită prin una dintre:

a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

b. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

_____

*) CSO - corticoterapie orală

*) CSI - corticoterapie inhalatorie

*) FeNO - fracţia de oxid nitric în aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu Dupilumab

Hipersensibilitate/intoleranţă la dupilumab sau la unul din excipienţi

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste):

• la următoarele categorii de pacienţi se recomandă o doză iniţială de 600 mg (două injecţii de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni

- pacienţi cu astm sever şi care se află în tratament de menţinere cu corticosteroizi orali
- pacienţi cu astm sever şi dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
- adulţi cu astm sever şi cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoţită de polipoză nazală

• Pentru toţi ceilalţi pacienţi, se recomanda o doză iniţială de 400 mg (două injecţii de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecţie subcutanată la interval de 2 săptămâni.

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puţin anual, în funcţie de severitatea afecţiunii şi controlul exacerbărilor.

3. Mod de administrare

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepţia unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecţia este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată şi regiunea superioară a braţului.

Pentru doza iniţială de 600 mg se administrează consecutiv două injecţii de Dupixent 300 mg, în două locuri de administrare diferite.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecţiei, la fiecare injecţie în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient îşi poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijeşte pacientul poate administra dupilumab dacă medicul curant stabileşte că acest lucru este adecvat.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere medicală.

Pacienţilor şi/sau persoanelor care îngrijesc pacienţii trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea şi administrarea dupilumab, anterior utilizării,

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani.

4. Reacţii adverse posibile

Reacţii de hipersensibilitate: Dacă apare o reacţie de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat şi trebuie iniţiată terapia adecvată. Au fost raportate cazuri de reacţie anafilactică, angioedem şi boală a serului/reacţii asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacţie anafilactică şi angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la şapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab

Alte reacţii adverse frecvente pot fi: reacţii la locul de administrare al injecţiei (includ eritem, edem, prurit, durere şi inflamaţie), conjunctivită, artralgie, herpes oral şi eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacţii asemănătoare cu boala serului, reacţie anafilactică şi keratită ulcerativă

Raportarea reacţiilor adverse. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adverse suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare (https://adr.anm.ro).

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

1. Pacienţii care prezintă infestări cu helminţi preexistente trebuie trataţi înainte de iniţierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienţii se infestează în timpul tratamentului cu dupilumab şi nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Vaccinurile vii şi vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranţa şi eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii şi vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.

3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda şi opinia medicului ginecolog Nu se cunoaşte dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie. Se recomanda şi opinia medicului pediatru/neonatolog

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la iniţierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv şi sub directa supraveghere a unui medic.

5. Pacienţii trebuie instruiţi să solicite asistenţă medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după iniţierea tratamentului.

6. Intercurentele respiratorii apărute pe perioada tratamentului cu dupilumab nu necesită întreruperea tratamentului cu dupilumab, şi trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbărilor.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea ţintei terapeutice de către medicul specialist curant privind severitatea bolii şi a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puţin la 12 luni de la iniţierea tratamentului, prin următorii parametri (comparative cu valorile preexistente iniţierii tratamentului cu dupilumab):

1. controlul astmului prin chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 şi 3);
2. frecvenţa exacerbărilor severe;
3. spirometrii minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** toate criteriile:

• ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct;

• ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare;

• reducerea frecventei exacerbărilor severe în ultimul an;

2. **răspuns parţial favorabil** (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **răspuns nefavorabil (**niciun criteriu de răspuns favorabil**)** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii la care se menţine răspunsul favorabil (complet sau parţial) pe perioada nedeterminata, în baza evaluării anuale.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterala a pacientului de a întrerupe tratamentul;

2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranţei la tratament sau răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului)

VII. Prescriptori

Medicii din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrică.

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii şi mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2021

Adulţi şi adolescenţi (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza măsurată)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200 - 500	500 - 1000	≥ 1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100 - 200	200 - 400	≥ 400
Budesonidă (DPI)	200 - 400	400 - 800	≥ 800
Ciclesonidă (HFA)	80 - 160	160 - 320	≥ 320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥ 200
Fluticazonă propionat (DPI)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Fluticazonă propionat (HFA)	100 - 250	250 - 500	≥ 500
Mometazonă furoat	110 - 220	220 - 440	≥ 440
Triamcinolon acetonid	400 - 1000	1000 - 2000	≥ 2000

Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de obicei la serviciu, la şcoală sau acasă?				
Tot timpul	Majoritatea timpului	O parte din timp	Puţin timp	Niciodată
1	2	3	4	5
2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi avut dificultăţi de respiraţie?				
Mai mult de o data pe zi	O dată pe zi	De 3 - 6 ori pe săptămână	O dată sau de două ori pe săptămână	Deloc
1	2	3	4	5

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

3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-aţi trezit în timpul nopţii sau mai devreme decât de obicei dimineaţa, din cauza simptomelor astmului dvs. (respiraţie şuierătoare, tuse, respiraţie dificilă, apăsare sau durere în piept)?				
4 sau mai multe nopţi pe săptămână	2 - 3 nopţi pe săptămână	O dată pe săptămână	O dată sau de două ori	Deloc
1	2	3	4	5
4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des aţi utilizat medicaţia de criză, prin inhalator sau nebulizator?				
De 3 sau mai multe ori pe zi	De 1 sau 2 ori pe zi	De 2 sau 3 ori pe săptămână	O dată pe săptămână sau mai puţin	Deloc
1	2	3	4	5
5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?				
Nu a fost controlat deloc	Slab controlat	Oarecum controlat	Bine controlat	Controlat pe deplin
1	2	3	4	5

Interpretare:
1 - total necontrolat
2 - slab controlat
3 - relativ controlat
4 - bine controlat
5 - total controlat

Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

1. În ultimele 7 zile, cât de des v-aţi trezit, în medie, noaptea, din cauza astmului?	0 Niciodată 1 Rareori 2 De puţine ori 3 De câteva ori 4 De multe ori 5 De foarte multe ori 6 Nu am putut să dorm din cauza astmului
2. În ultimele 7 zile, cât de grave au fost, în medie, simptomele dvs. de astm, când v-aţi trezit dimineaţa?	0 Nu am avut simptome 1 Simptome foarte slabe 2 Simptome slabe 3 Simptome moderate 4 Simptome destul de grave 5 Simptome grave 6 Simptome foarte grave
3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă aţi fost, în general, în activităţile dvs. din cauza astmului?	0 Deloc limitat/ă 1 Foarte puţin limitat/ă 2 Puţin limitat/ă 3 Moderat limitat/ă 4 Foarte limitat/ă 5 Extrem de limitat/ă 6 Total limitat/ă
4. În ultimele 7 zile, câtă lipsă de aer aţi simţit, în general, din cauza astmului?	0 Deloc 1 Foarte puţină 2 Puţină

	3 Moderată 4 Destul de multă 5 Multă 6 Foarte multă
5. În ultimele 7 zile, cât timp aţi avut, în general, un hârâit în piept?	0 Niciodată 1 Rareori 2 Puţin timp 3 O perioadă moderată de timp 4 Mult timp 5 Cea mai mare parte din timp 6 Tot timpul
6. În ultimele 7 zile, câte pufuri/inhalaţii cu bronhodilatator cu acţiune pe termen scurt (ex. Ventolin/Bricanyl) aţi folosit, în medie, în fiecare zi? (Dacă nu sunteţi sigur/ă cum să răspundeţi la această întrebare, vă rugăm să cereţi ajutor)	0 Deloc 1 1 - 2 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 2 3 - 4 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 3 5 - 8 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 4 9 - 12 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 5 13 - 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile 6 Mai mult de 16 pufuri/inhalaţii în cele mai multe zile

Interpretare

0.0 - 0.75 - total controlat

0.75 - 1.5 - parţial controlat

> 1.5 - necontrolat

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, ***pentru un segment sau grup populaţional nou***/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014 (7).

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Dupilumab prin includerea unui grup populaţional nou. Noul segment populațional pentru care a fost solicitată evaluarea de către aplicant este reprezentat de copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Se creşte adresabilitatea pacienţilor cu astm bronșic sever prin adăugarea unui nou segment populațional: copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere, conform Rezumatului caracteristicilor produsului.

Inițiativa Globală pentru Astm (GINA) 2021 stabilește astmul ca fiind *"o boală heterogenă, caracterizată de obicei prin inflamația cronică a căilor respiratorii, cu antecedente de simptome respiratorii, cum ar fi respirație șuierătoare, scurtarea respirației, constricție toracică și tuse care variază în timp și în intensitate, împreună cu limitarea variabilă a debitului de aer expirator"(4)*.

Deși astmul este a doua cea mai frecventă boală cronică în rândul copiilor din Statele Unite și Europa (4), mai puțin de 10% dintre copiii cu astm suferă de astm necontrolat moderat până la sever (5).

În majoritatea cazurilor de astm bronșic necontrolat moderat până la sever la copiii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, boala este determinată de inflamația de tip 2 (4). Inflamația căilor respiratorii este o componentă critică în fiziopatologia astmului bronșic și copiii cu astm inflamator de tip 2 se confruntă cu un număr crescut de exacerbări și spitalizări (în comparație cu cei cu astm controlat), precum și cu un risc crescut de morbiditate respiratorie care continuă la maturitate. Astmul coexistă adesea cu alte boli inflamatorii de tip 2, cum ar fi rinita alergică și/sau dermatita atopică (6).

Conform strategiei GINA 2021, obiectivele pe termen lung ale gestionării astmului la copii sunt (4):

- Obținerea unui bun control al simptomelor și menținerea unor niveluri normale de activitate
- Minimizarea riscului de deces asociat astmului, exacerbărilor, scăderii persistente a debitului respirator și efectelor secundare ale tratamentului.

Liniile directoare GINA 2021 sprijină o abordare treptată pentru tratamentul astmului la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani (4).

Profilul de siguranță

Un total de 107 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 ani și 17 ani, cu astm bronșic, au fost înrolați în studiul QUEST cu durata de 52 săptămâni. Profilul de siguranță observat a fost similar cu cel observat la adulți (*1).*

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani (VOYAGE), a fost raportată reacția adversă suplimentară enterobioză la 1,8 % (5 pacienți) în grupurile cu dupilumab și deloc în grupul cu placebo. Toate cazurile de enterobioză au fost ușoare până la moderate, iar pacienții s-au recuperat cu tratament antihelmintic fără întreruperea tratamentului cu dupilumab. (*1).*

La copiii cu astm bronșic moderat până la sever și vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, eozinofilia (număr de eozinofile din sânge ≥ 3000 celule/µl sau considerată de investigator ca fiind un eveniment advers) a fost raportată la

6,6% în grupurile cu dupilumab și la 0,7% din grupul cu placebo. Cele mai multe cazuri de eozinofilie au fost ușoare până la moderate și nu au fost asociate cu simptome clinice. Aceste cazuri au fost tranzitorii, au scăzut în intensitate în timp și nu au determinat întreruperea tratamentului cu dupilumab. (*1).*

Eficacitatea și siguranța la copii: studiul VOYAGE (copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani)

Eficacitatea și siguranța dupilumabului la copii au fost evaluate într-un studiu placebo-controlat, dublu-orb, randomizat, multicentric, cu durata de 52 săptămâni (VOYAGE), efectuat la 408 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, cu astm bronșic moderat până la sever, tratați cu CSI în doză medie sau mare și încă un medicament pentru control sau numai CSI în doză mare. Pacienții au fost randomizați la dupilumab (N=273) sau placebo corespunzător (N=135) administrate la interval de două săptămâni, în funcție de greutatea corporală ≤ 30 kg sau, respectiv, > 30 kg. Eficacitatea a fost evaluată la populații cu inflamație de tip 2 definită ca valori ale eozinofilelor în sânge ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb. Criteriul final principal de evaluare a fost frecvența anualizată a evenimentelor de exacerbare severă din timpul perioadei placebo-controlate, cu durata de 52 săptămâni, iar criteriul final secundar de evaluare cheie a fost modificarea față de momentul inițial a VEF1 pre-bronhodilatator procentual prezisă în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare suplimentare au inclus modificarea medie față de momentul inițial și ratele de răspuns la scorurile ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA. Datele demografice și caracteristicile inițiale pentru VOYAGE sunt furnizate în *tabelul 20* de mai jos.

Tabelul 20. Date demografice și caracteristici inițiale pentru VOYAGE

Parametru	**Eozinofile ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)**	**Eozinofile ≥ 300 celule/µl (N = 259)**
Vârsta medie (ani) (DS)	8,9 (1,6)	9,0 (1,6)
Subiecți de sex feminin, %	34,3	32,8
Subiecți caucazieni, %	88,6	87,3
Greutate corporală medie (kg)	36,09	35,94
Număr mediu de exacerbări în anul anterior (± DS)	2,47 (2,30)	2,64 (2,58)
Doza de CSI (%) Medie Mare	 55,7 43,4	 54,4 44,4
VEF_1 (l) înainte de administrare, la momentul inițial (± DS)	1,49 (0,41)	1,47 (0,42)
VEF_1 procentual prezisă medie (%) (±DS)	77,89 (14,40)	76,85 (14,78)
Reversibilitate % medie (± DS)	27,79 (19,34)	22,59 (20,78)
Valoare medie scor ACQ-7-IA (± DS)	2,14 (0,72)	2,16 (0,75)
Valoare medie scor PAQLQ(S)-IA (± DS)	4,94 (1,10)	4,93 (1,12)
Antecedente medicale de atopie % total (DA %, RA %)	94 (38,9, 82,6)	96,5 (44,4, 85,7)

Parametru	Eozinofile ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb (N = 350)	Eozinofile ≥ 300 celule/µl (N = 259)
Valoare mediană a IgE totale exprimată în UI/ml (± DS)	905,52 (1140,41)	1077,00 (1230,83)
Valoare medie a FeNO exprimată în ppb (± DS)	30,71 (24,42)	33,50 (25,11)
% pacienți cu FeNO exprimată în ppb ≥ 20	58	64,1
Numărul de eozinofile mediu la momentul inițial (± DS) exprimat în celule/µl	570 (380)	710 (360)
% pacienți cu eozinofile ≥ 150 celule/µl ≥ 300 celule/µl	 94,6 74	 0 100

CSI = corticosteroid inhalator; VEF_1 = volum expirator forțat într-o secundă; ACQ-7-IA = *Asthma Control Questionnaire-7 Interviewer Administered*; PAQLQ(S)-IA = *Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities–Interviewer Administered*; DA = dermatită atopică; RA = rinită alergică; Eozinofile = eozinofile sanguine; FeNO = fracția de oxid nitric în aerul expirat

Exacerbările au fost definite ca deteriorare a astmului care necesită utilizarea de corticosteroizi sistemici timp de cel puțin 3 zile sau spitalizare/vizită la unitatea de primiri urgențe din cauza astmului care a necesitat corticosteroizi sistemici. Dupilumab a redus semnificativ rata anualizată a evenimentelor de exacerbare severă a astmului în timpul perioadei de tratament cu durata de 52 săptămâni, comparativ cu placebo, la populația cu inflamație de tip 2 și la populația definită prin număr de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/µl la momentul inițial sau prin valoarea FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial. În săptămâna 12, au fost observate îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale VEF1 pre-bronhodilatator procentual prezisă. S-au observat, de asemenea, îmbunătățiri pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în săptămâna 24, care au fost susținute în săptămâna 52. În săptămâna 24, s-au observat rate mai mari de răspuns pentru ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA, comparativ cu placebo. Rezultatele privind eficacitatea pentru VOYAGE sunt prezentate în *tabelul 21*. În populația cu inflamație de tip 2, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF1 pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo de 0,10 l (IÎ 95%: 0,04, 0,16). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (IÎ 95%: 0,09, 0,24). În populația definită de valori inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/µl, modificarea medie prin metoda celor mai mici pătrate față de momentul inițial a VEF1 pre-bronhodilatator în săptămâna 12 a fost de 0,22 l în grupul cu dupilumab și de 0,12 l în grupul cu placebo, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici

pătrate față de placebo de 0,10 l (IÎ 95%: 0,03, 0,17). Efectul tratamentului a fost susținut pe parcursul perioadei de 52 săptămâni, cu o diferență medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo în săptămâna 52 de 0,17 l (IÎ 95%: 0.09, 0.26). La ambele populații pentru eficacitatea primară, a existat o îmbunătățire rapidă a FEF25-75% și a VEF1/CVF (instalarea unei diferențe a fost observată încă din săptămâna 2), care a fost susținută pe parcursul perioadei de tratament de 52 săptămâni, vezi tabelul de mai jos.

Tabelul 21: Frecvența exacerbărilor severe, modificare medie față de momentul inițial a ratelor de răspuns pentru VEF_1, ACQ-7-IA și PAQLQ(S)-IA în VOYAGE

Tratament	Eozinofile ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb			Eozinofile ≥ 300 celule/µl			FeNO ≥20 ppb		
Frecvența anualizată a exacerbărilor severe pe parcursul a 52 săptămâni									
	N	Frecvență (IÎ 95%)	Indice de frecvență (IÎ 95%)	N	Frecvență (IÎ 95%)	Indice de frecvență (IÎ 95%)	N	Frecvență (IÎ 95%)	Indice de frecvență (IÎ 95%)
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	236	0,305 (0,223, 0,416)	0,407 (0,274, 0,605)	175	0,235 (0,160, 0,345)	0,353 (0,222, 0,562)	141	0,271 (0,170, 0,432)	0,384 (0,227, 0,649)
Placebo	114	0,748 (0,542, 1,034)		84	0,665 (0,467, 0,949)		62	0,705 (0,421, 1,180)	
Modificare medie față de momentul inițial a VEF_1 procentual prezisă la săptămâna 12									
	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	229	10,53	5,21 (2,14, 8,27)	168	10,15	5,32 (1,76, 8,88)	141	11,36	6,74 (2,54, 10,93)
Placebo	110	5,32		80	4,83		62	4,62	
Modificare medie față de momentul inițial a FEF 25-75% procentual prezisă la săptămâna 12									
	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	229	16,70	11,93 (7,44, 16,43)	168	16,91	13,92 (8,89, 18,95)	141	17,96	13,97 (8,30, 19,65)
Placebo	110	4,76		80	2,99		62	3,98	
Modificare medie față de momentul inițial a VEF_1/CVF % la săptămâna 12									
	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)	N	Diferența medie față de momentul inițial, prin metoda celor mai mici pătrate	Diferența medie față de placebo, prin metoda celor mai mici pătrate (IÎ 95%)
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	229	5,67	3,73 (2,25, 5,21)	168	6,10	4,63 (2,97, 6,29)	141	6,84	4,95 (3,08, 6,81)

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

Tratament	Eozinofile ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb			Eozinofile ≥ 300 celule/µl			FeNO ≥20 ppb		
Placebo	110	1,94		80	1,47		62	1,89	
ACQ-7-IA la săptămâna 24[a]									
	N	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**	**N**	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**	**N**	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	236	79,2	1,82 (1,02, 3,24)	175	80,6	2,79 (1,43, 5,44)	141	80,9	2,60 (1,21, 5,59)
Placebo	114	69,3		84	64,3		62	66,1	
PAQLQ(S)-IA la săptămâna 24[a]									
	N	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**	**N**	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**	**N**	**Rata de răspuns %**	**OR față de placebo (IÎ 95%)**
Dupilumab 100 mg la 2 săptămâni (<30 kg)/ 200 mg la 2 săptămâni (≥30 kg)	211	73,0	1,57 (0,87, 2,84)	158	72,8	1,84 (0,92, 3,65)	131	75,6	2,09 (0,95, 4,61)
Placebo	107	65,4		81	63,0		61	67,2	

[a]Rata de răspuns a fost definită ca o îmbunătățire a scorului cu 0,5 sau mai mult (intervalul scalei de 0-6 pentru ACQ-7-IA și de 1-7 pentru PAQLQ(S))
În studiul VOYAGE, s-au observat îmbunătățiri semnificative ale VEF_1 procentual prezise începând încă din săptămâna 2, care s-au menținut până în săptămâna 52.

Îmbunătățirile VEF1 procentual prezise în timp din VOYAGE sunt prezentate în **figura 8.**

Figura 8: Modificarea medie față de valoarea inițială a VEF_1 (l) pre-bronhodilatator procentual prezise în timp din VOYAGE (eozinofile sanguine ≥ 150 celule/µl sau FeNO ≥ 20 ppb la momentul inițial, eozinofile la momentul inițial ≥ 300 celule/µl și FeNO la momentul inițial ≥ 20 ppb)

În VOYAGE, la populația cu inflamație de tip 2, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 59,3% față de placebo [0,350 (IÎ 95%: 0,256, 0,477) față de 0,860 (IÎ 95%: 0,616, 1,200)]. În populația definită prin valorile inițiale ale eozinofilelor sanguine ≥ 300 celule/µl, numărul total anualizat de cure de tratament cu corticosteroizi sistemici din cauza astmului a fost redus cu 66,0% față de placebo [0,274 (IÎ 95%: 0,188, 0,399) față de 0,806 (IÎ 95%: 0,563, 1,54)].

La săptămâna 52, dupilumab a îmbunătățit starea generală de sănătate măsurată cu Scala vizuală analogă europeană cu 5 dimensiuni privind calitatea vieții pentru tineri (European Quality of Life 5-Dimension Youth Visual Analog Scale, EQ-VAS) atât la populaţia cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/µl; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 4,73 (IÎ 95%: 1,18, 8,28)

și, respectiv, de 3,38 (IÎ 95%: -0,66, 7,43).

La săptămâna 52, dupilumab a diminuat impactul astmului la copii asupra calității vieții persoanei care îi îngrijeşte, măsurată prin Chestionarul pentru evaluarea calității vieții pacienților pediatrici cu astm (Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PACQLQ), atât la populaţia cu inflamație de tip 2, cât și la cea cu număr inițial de eozinofile sanguine ≥ 300 celule/µl; diferența medie prin metoda celor mai mici pătrate față de placebo a fost de 0,47 (IÎ 95%: 0,22, 0,72) și, respectiv, de 0,50 (IÎ 95%: 0,21, 0,79).

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Dupilumab, *indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere,* este compensat în **3** țări membre UE: Austria, Germania, Suedia și Marea Britanie.

2.3. Nivel de compensare similar

Conform Hotărârii de Guvern *(H.G.) 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*, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Dupilumab este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la 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, în G31h: Afecțiuni pulmonare cronice, pozitia 2.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Dupilumab cu indicația ***„la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astmul bronșic sever, însoțit de inflamație de tip 2 caracterizată prin eozinofilie și/sau valori crescute ale fracției de oxid nitric din aerul expirat (FeNO), care este inadecvat controlat cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere."*** întrunește criteriile de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările şi completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Dupilumab cu adăugarea segmentului populațional menționat.

Bibliografie:

*1. **European Comission, Union Register of medicinal products for human use**, RCP Dupixent 200 mg, 300mg, soluție injectabilă, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220929156831/anx_156831_ro.pdf, accesat oct. 2022;*
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată) din 9 iulie 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;*
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. Global Initiative for Asthma, https://ginasthma.org/;
5. Rabe KF et al., Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys, 2004, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15241342
6. S Arasi et al., Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective, Front Pediatr. 2019; 7: 28. Published online 2019 Feb 11. doi: 10.3389/fped.2019.00028 PMCID: PMC6378301PMID: 30805326, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378301, Accesat octombrie 2022;
7. L Fleming et al, The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts, 2015, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405287/;
7. ORDIN Nr. 861) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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,precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

Raport finalizat la data de 17.11.2022

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