



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: UPADACITINIBUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic

Data depunerii dosarului

03.05.2023

Numărul dosarului:

13939

Punctaj: 85



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Upadacitinibum
1.2. DC: Rinvoq 15 mg, 30 mg și 45 mg comprimate cu eliberare prelungită
1.3. Cod ATC: LO4AA44
1.4. Data eliberării APP: 16.12.2019
1.5. Deținătorul de APP: Abbvie Deutschland GMBH & CO.KG-Germania
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimate cu eliberare prelungită
Concentrație	15 mg , 30 mg și 45 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	
Rinvoq 15 mg	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/ PCTFE /Al x 28 comprimate cu eliberare prelungit
Rinvoq 30 mg	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 comprimate cu eliberare prelungită
Rinvoq 45 mg	Cutie cu blistere calendaristice din PVC/PE/PCTFE/Al x 28 comprimate cu eliberare prelungită

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 15 mg	3.119,58 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 30 mg	5557,62 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj Rinoq 45 mg	9005,04 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 15 mg	111,41 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 30 mg	198,49 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Rinvoq 45 mg	321,61 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Rinvoq :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
RINVOQ este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.	Inducție Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată 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. Întreținere Doza de întreținere recomandată pentru upadacitinib este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient: • O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie. • 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. • Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă efecace.	Tratament cronic

Alte informații din RCP Rinvoq:

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pentru colita ulcerativă și boala Crohn, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, în cazul terapiei de întreținere nu este recomandată administrarea unor doze mai mari de 15 mg o dată pe zi. Siguranța și eficacitatea upadacitinib la pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste nu au fost încă stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Sunt disponibile date limitate în utilizarea upadacitinib la subiecții cu insuficiență renală severă. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Doza recomandată în caz de insuficiență renală severă este pentru inducție 30 mg și întreținere 15 mg.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasă Child-Pugh A) sau moderată (clasă Child-Pugh B). Upadacitinib nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică (clasă Child-Pugh C) severă.

Copii și adolescenți



Siguranța și eficacitatea RINVOQ la copii și adolescenți cu colită ulcerativă cu vârsta între 0 și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

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

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 4 ianuarie 2023 pe site-ul institutiei.

În raportul de evaluare tehnică se menționează că beneficiul terapeutic estimat (SMR) adus de Rinvoq (DCI Upadacitinibum) **este important** numai în tratamentul colitei ulcerative active moderate până la severe la adulții care au experimentat un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la tratamentul convențional, sau la cel puțin un anti-TNF α și vedolizumab. Insuficient pentru a justifica acoperirea în alte situații acoperite de indicația APP, și anume la adulții care au avut un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranța la tratamentul convențional, dar naiv, la cel puțin un anti-TNF α și vedolizumab.

Concluzia Comitetului de Transparență referitoare la Beneficiul terapeutic este următoarea:

Severitatea bolii : UC este o boală inflamatorie intestinală cronică (IBD) care duce la diaree cronică severă, sângeroasă, care progresează în pusee. Aceasta duce la o deteriorare semnificativă a calității vieții și expune pacienții la complicații grave: colită acută, displazie și cancer de colon.

-RINVOQ (upadacitinib) este un medicament care vizează simptomatologia UC și prevenirea recidivelor.

-Raportul eficacitate/efecte adverse al upadacitinib la adulți în tratamentul UC este important, inclusiv un efect stabilit asupra rezultatelor endoscopice și de calitate a vieții.

-Existența unei alternative : există comparatori relevanți din punct de vedere clinic în liniile 2 și 3 de tratament (a se vedea punctul 2.3.1).

-Acest medicament este recomandat pentru adulții cu UC care au avut un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la terapiile convenționale, cel puțin un blocant TNF α și vedolizumab. În plus, ca și alte anti-JAK în UC, RINVOQ (upadacitinib) este recomandat numai dacă nu există alternativă terapeutică adecvată la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, fumători (actuali / foști) și în caz de risc crescut de tulburări cardiovasculare majore și cancer. Și în aceste situații trebuie utilizat cu prudență dacă există alți factori de risc pentru tromboembolismul venos. În cazul utilizării unui anti-JAK, pe baza datelor clinice disponibile, upadacitinib (RINVOQ) este linia 1 preferată .



Având în vedere :

– severitatea și prevalența UC, o boală cronică gravă și invalidantă cu morbiditate ridicată datorită frecvenței recidivelor, complicațiilor sale și utilizării intervenției chirurgicale. De asemenea, este responsabilă pentru deteriorarea semnificativă a calității vieții.;

–a nevoii medicale parțial acoperite, inclusiv în linia a 3-a de tratament UC;

–a unei dimensiuni a eficacității comparativ cu placebo relevantă clinic în inducție și întreținere;

–rezultate care arată un beneficiu asupra calității vieții pacienților în comparație cu placebo, în special în timpul studiului de întreținere ;

dar și lipsa de răspuns la nevoia identificată, cu :

–eficacitatea upadacitinib stabilită doar în comparație cu placebo și fără a demonstra un impact suplimentar asupra morbidității în comparație cu comparatorii relevanți din punct de vedere clinic ;

–lipsa de dovezi care să susțină un impact preconizat asupra standardului de îngrijire și a colectomiei ;

–date de siguranță pentru anti-JAK ;

RINVOQ (upadacitinib) nu este probabil să aibă un impact suplimentar asupra sănătății publice.

Având în vedere toți acești factori, Comisia consideră că serviciul medical furnizat de RINVOQ (upadacitinib) este important numai în tratamentul UC activă moderată până la severă la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la terapiile convenționale, cel puțin un blocant TNF α și vedolizumab.

Comisia emite un aviz favorabil pentru includerea pe lista de rambursare completă pentru persoanele asigurate și pe lista medicamentelor aprobate pentru a fi utilizate de autoritățile locale în extinderea indicației (RCH) și dozele de AIP la acești pacienți.

Având în vedere :

-calitatea metodologiei studiilor pivot (controlate, randomizate, dublu-orb, alegerea adecvată a criteriilor, inclusiv calitatea vieții, dimensiunea esanționului) este importantă, dar alegerea placebo este regretabilă, în special la pacienții naivi la orice tratament biologic, și evaluarea eficacității făcută într-o populație eterogenă de pacienți naivi și non-naivi la tratamentul biologic.

- demonstrarea superiorității upadacitinib comparativ cu placebo, cu o eficacitate semnificativă atât în faza de inducție, cât și în faza de menținere ;

-lipsa dovezilor privind un efect asupra utilizării colectomiei ;

- lipsa de date comparative cu anti-TNF α la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la terapia de fond, la pacienții naivi la anti-TNF α și comparativ cu vedolizumab (ENTYVIO), în timp ce aceste comparații au fost posibile ;

- profilul de siguranță upadacitinib;



Comisia pentru transparență consideră că RINVOQ (upadacitinib) nu îmbunătățește serviciile medicale furnizate (ASMR V) în strategia de gestionare a colitei ulcerative la adulți .

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence) în indicația colita ulcerativă activă, moderată până la severă, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 4 ianuarie 2023 pe site-ul institutiei.

Conform raportului NICE, Upadacitinib este recomandat, în cadrul autorizației sale de punere pe piață, ca opțiune pentru tratarea colitei ulcerative active moderate până la severe la adulți:

- atunci când tratamentul convențional sau biologic nu poate fi tolerat, sau
- dacă afecțiunea nu a răspuns suficient de bine sau a încetat să mai răspundă la aceste tratamente, și
- în cazul în care compania furnizează upadacitinib în conformitate cu acordul comercial .

Motivele pentru care NICE face aceste recomandări sunt următoarele:

În colita ulcerativă activă moderată până la severă tratamentele standard ulterioare tratamentelor convenționale sunt tratamentele biologice (adalimumab, golimumab, infliximab, ustekinumab sau vedolizumab) sau tofacitinib.

Dovezile studiului clinic arată că upadacitinib este mai eficient decât placebo pentru tratarea colitei ulcerative active moderată până la severă. Nu există nici o comparație directă a dovezilor upadacitinib cu tratamentele care sunt oferite după tratamentului convențional. Comparația indirectă sugerează că upadacitinib este probabil cel puțin la fel de eficient ca tratamentele cu care a fost comparat.

Cele mai probabile estimări cost-eficacitate pentru upadacitinib comparativ cu alte tratamente sunt în intervalul pe care NICE îl consideră acceptabil ca utilizare a resurselor sale. Deci, upadacitinib este recomandat fără restricții comparativ cu RCP.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate-SMC

Medicamentul Rinvoq (DCI Upadacitinibum) a fost evaluat de către Scottish Medicines Consortium în indicația colita ulcerativă activă, moderată până la severă, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 9 septembrie 2022 pe site-ul institutiei.

Indicația care a fost evaluată de SMC este indicația din RCP: RINVOQ este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic. SMC a evaluat medicamentul în



indicația propusă și recomandă utilizarea fără restricții, conform indicației din RCP, în cadrul sistemului de asigurare de sănătate din Scoția (NHS Scotland).

Upadacitinib oferă o alegere suplimentară de tratament în clasa terapeutică a inhibitorilor de janus kinază.

2.4. ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWIG/G-BA

Upadacitinib a fost evaluat de către Institutul pentru calitate și eficiență în sistemul medical (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), iar decizia G-BA a fost publicată în data de data de 16 februarie 2023.

Concluziile raportului de evaluare al Rinvoq (DCI Upadacitinib) în indicația menționată sunt următoarele:

Beneficiu Suplimentar:

Beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată:

a) Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia convențională.

Terapia de comparație adecvată:

- Un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab sau golimumab) sau vedolizumab sau ustekinumab

Amplarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinibului în comparație cu terapia de comparație adecvată:

Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

b) Adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la un agent biologic (antagonist TNF- α sau inhibitor al integrinei sau inhibitor al interleukinei).

Terapia de comparație adecvată:

- O schimbare a terapiei la vedolizumab sau tofacitinib sau ustekinumab sau un antagonist al TNF- α (adalimumab sau infliximab sau golimumab), în fiecare caz ținând cont de autorizația de introducere pe piață și de terapia/terapiile anterioare

Amplarea și probabilitatea beneficiului suplimentar al upadacitinibului în comparație cu terapia de comparație adecvată:

Un beneficiu suplimentar nu este dovedit.

3. GENERALITĂȚI PRIVIND COLITA ULCERATIVĂ

Colita ulcerativă (CU) este o boală inflamatorie intestinală cronică, sistemică, mediată imun (IBD), cu un curs imprevizibil al bolii, de la boala refractară cronică inactivă până la boala acută severă, care poate progresa în timp.

Colita ulcerativă este o boală eterogenă, imprezibilă, cu episoade dificil de controlat, cu calea JAK-STAT jucând un rol central în patogeneza colitei ulcerative (CU). O boală cronică caracterizată prin inflamația mucoasei, CU a fost asociată cu un risc crescut de spitalizare, colectomie, cancer colorectal și mortalitate.

Colita ulcerativă (CU) este o boală inflamatorie intestinală cronică, sistemică, mediată imun (IBD), cu un curs imprezibil al bolii, de la boala refractară cronică inactivă până la boala acută severă, care poate progresa în timp.¹

CU are o distribuție bimodală a vârstei, cu o incidență de debut de vârf la 15-30 de ani și un al doilea vârf la 50-80 de ani.

Etiologia CU este necunoscută. Calea Janus kinase (JAK)-Signal Transducer și Activator of Transcription (STAT) este recunoscută ca un punct de convergență pentru mai multe rețele de semnalizare a citokinelor și este esențială pentru patogeneza CU.

CU se caracterizează prin alternarea perioadelor de remisiune și recidivă; în timpul bolii active, simptomele pot persista zile, săptămâni sau luni înainte de a se remite.

Amploarea afectării colonului, severitatea și activitatea bolii au impact asupra ratelor de spitalizare, colectomiei, cancerului colorectal (CRC), și riscului de mortalitate.

Prezentare generală a opțiunilor actuale de tratament

Terapiile sistemice convenționale utilizate în CU activa moderată până la severă includ corticosteroizi și imunomodulatori. Odată cu dezvoltarea de noi terapii care vizează axe inflamatorii specifice asociate cu fiziopatologia CU, au apărut o serie de clase diferite de medicamente, care sunt în continuare studiate, pentru gestionarea CU activa moderată până la severă. Acestea include terapiile biologice (antagoniști ai TNF α , agenți anti-integrină, agenți anti-citokine) și terapii cu molecule mici (inhibitori JAK și modulatori ai receptorilor sphingozin-1-fosfat [S1P]).

În ciuda opțiunilor terapeutice disponibile, pacienții nu răspund întotdeauna la aceste terapii convenționale și pot primi un alt tratament medicamentos din cauza lipsei de răspuns sau a reacțiilor adverse asociate.¹²⁷

Rămâne o nevoie nesoluționată a pacienți care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au fost intoleranți la terapia convențională sau la un agent biologic.

Antagoniștii TNF- α

Infliximab, primul anti-TNF care urmează să fie aprobat pentru CU, a fost investigat în două studii de fază 3: ACT 1 (pacienții care nu au răspuns sau nu au tolerat tratamente cu steroizi sau imunosupresoare; N =364) și ACT 2 (pacienți cu răspuns inadecvat sau intoleranță la tratamentul cu steroizi, imunosupresoare și 5-aminosalicilați; N=364)⁶³. Obiectivul al ambelor studii a fost răspunsul clinic în Săptămâna 8, cu obiective secundare care au inclus răspuns clinic sau remisiune și vindecarea mucoaselor în Săptămâna 8, precum și răspuns susținut / remisiune și vindecarea mucoaselor în Săptămâna 30 (ACT 2) și Săptămâna 54 (ACT 1)⁶³.



Adalimumab - aprobarea s-a bazat pe datele din două studii de fază 3 la pacienții cu CU activă moderată până la severă, fără a se lua în calcul tratamentul anterior sau continuu cu corticosteroizi și/sau imunosupresoare, cum ar fi azatioprină sau 6-mercaptopurină: ULTRA 1 (pacienții fără istoric de terapie cu agenți anti-TNF; N=390) și ULTRA 2 (pacienții cu răspuns inadecvat sau intoleranță la agenți anti-TNF; N=494).^{133,134} Obiectivul primar de eficacitate pentru aceste studii a fost remisiunea clinică în Săptămâna 8 (ULTRA 1 și 2) și Săptămâna 52 (ULTRA 2 a evaluat adalimumab ca terapie de inducție și întreținere).^{133,134}

Golimumab - aprobarea s-a bazat pe rezultatele din două studii clinice controlate placebo: PURSUIT-SC (un studiu de inducție de fază 2/3 la pacienții cu CU activă moderată până la severă care au avut un răspuns inadecvat sau intoleranță la terapiile convenționale sau au fost dependenți de corticosteroizi) și PURSUIT-Întreținere (pacienți care au obținut răspuns clinic la inducție). Obiectivul primar de eficacitate pentru studiul de inducție a fost răspunsul clinic în săptămâna 6, în timp ce în studiul de întreținere, obiectivul primar a fost răspunsul clinic menținut până în săptămâna 54, și obiectivele secundare au fost remisiunea clinică și vindecarea mucoaselor la săptămâna 30 și 54.⁶⁴

Antagonist de integrină $\alpha 4\beta 7$

Vedolizumab antagonizează în mod specific integrina intestinală $\alpha 4\beta 7$ și limitează capacitatea anumitor limfocite de a se infiltra în țesuturile intestinale. Utilizarea sa clinică este susținută de date din studiile GEMINI I de inducție și întreținere (N=895).¹³⁵ Obiectivul primar de eficacitate pentru aceste studii a fost răspunsul clinic în Săptămâna 6 (inducție; definit ca o reducere a scorului Mayo Clinic cu cel puțin 3 puncte și o scădere de cel puțin 30% față de scorul de bază, cu o scădere de cel puțin 1 punct pe subscalele de sângerare rectală sau un scor absolut de sângerare rectală de 0 sau 1), și remisiune clinică în Săptămâna 52 (întreținere).¹³⁵ Într-un studiu cap-la-cap la pacienții cu CU activă moderată până la severă (VARSITY; N = 769), vedolizumab a demonstrat superioritate versus adalimumab în obținerea remisiunii clinice și îmbunătățire endoscopică, dar nu și în atingerea remisiunii clinice fără corticosteroizi.¹³⁶

Inhibitor Anti-IL 12/23

Ustekinumab, un anticorp monoclonal complet G1 (IgG1) uman, a fost primul inhibitor antiinterleukina-12/23 aprobat de FDA și EMA în 2019. Aprobarea s-a bazat pe datele din studiul de inducție și întreținere de fază 3, UNIFI, la pacienții care au avut răspuns inadecvat sau efecte secundare inacceptabile în urma tratamentului cu antagoniștii TNF, vedolizumab sau terapie convențională (adică nonbiologice) (faza de inducție N = 961; faza de întreținere N=523). Obiectivul primar în ambele studii a fost remisiunea clinică la săptămânile 8 (inducție) și 44 (întreținere).¹³⁷

Modulator al receptorului S1P

Ozanimod, un modulator al receptorilor S1P care se leagă cu afinitate ridicată la receptorii S1P 1 și 5, a primit aprobarea FDA și EMA în 2021. Aprobarea s-a bazat pe date din studiul pivot ,de fază 3, TRUE NORTH, studiu de inducție și întreținere la pacienții cu CU activă moderată până la severă. Obiectivul primar atât pentru faza de

inducție (10 săptămâni) cât și pentru faza de întreținere (52 săptămâni) a fost remisiunea clinică, evaluată folosind scorul Mayo cu 3 componente (adică Scorul Mayo parțial).¹³⁸

Inhibitor Neselectiv de JAK

Tofacitinib a fost prima moleculă mică inhibitor (neselectiv) de JAK aprobat de FDA și EMA în 2018 pentru pacienții adulți cu CU activă moderată până la severă. Aprobările s-au bazat pe date din trei studii pivot tofacitinib în monoterapie: două studii de inducție identice (OCTAVE 1 [N=476] și OCTAVE 2 [N=429]: 10 mg de două ori pe zi) care au înrolat pacienți cu eșec la ≥ 1 terapie convențională (corticosteroizi, imunomodulatori și/sau un anti-TNF- α), urmate de un studiu de întreținere (OCTAVE Sustain [5 mg, N=198 și 10 mg, N=197 de două ori pe zi]). Obiectivul primar în ambele studii a fost obținerea remisiunii clinice în săptămâna 8 (inducție) și săptămâna 52 (întreținere).¹³⁹

Inhibitor selectiv de JAK1

Filgotinib este un inhibitor selectiv de JAK1, care a primit aprobarea EMA în noiembrie 2021 pentru tratamentul CU activă moderată până la severă, la pacienții care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au intoleranță la terapia convențională sau la un agent biologic¹⁴⁰. Cererea s-a bazat pe studiul de fază 2b/3, finalizat, SELECTION. Acesta a inclus două studii de inducție, la care au participat 1 348 de pacienți (biologic-naivi [N=659] și pacienți experimentați cu terapie biologică [N=689]) și un studiu de întreținere (n=558).

Ghiduri clinice

ECCO și American Gastroenterological Association (AGA) au elaborat recomandări privind practica clinică pentru CU în UE și, respectiv, în SUA. La fel ca în cazul oricăror recomandări, acestea pot reflecta doar opțiunile terapeutice disponibile la momentul publicării și, ca atare, este posibil să nu ofere recomandări pentru terapiile noi lansate după publicare.

Ghidurile ECCO

Ghidurile ECCO descriu gestionarea medicală a CU împărțită în funcție de severitatea bolii și de obiectivul tratamentului (de exemplu, inducerea sau menținerea remisiunii). Colectomia poate fi necesară dacă tratamentele medicale nu reușesc sau dacă apar complicații.¹⁴¹ Decizia terapeutică trebuie să fie adaptată la activitatea bolii specifica pacientului / severitatea, amplexarea din punct de vedere endoscopic și localizarea inflamației, precum și forma de boală.

CU activa moderata pana la severa

Recomandari pentru inducerea remisiunii

Ghidurile ECCO recomandă următoarele pentru inducerea remisiunii la pacienții cu CU activa moderata până la severa¹⁴²:



Prednisolon oral pentru inducerea remisiunii la pacienții fără spitalizare cu CU activa moderata până la severa (recomandare puternică; calitate foarte scăzută a dovezilor)

Pacienților care au un răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia convențională li se recomandă tratamentul cu:

- agenți anti-TNF [infliximab, adalimumab și golimumab] (recomandare puternică, dovezi de calitate moderată)
- vedolizumab (recomandare puternică, calitate scăzută a dovezilor)
- tofacitinib (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor)
- ustekinumab (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor).

Recomandări pentru menținerea remisiunii

Ghidurile ECCO recomandă ca alegerea tratamentului de întreținere să fie determinată de tratamentul la care pacientul a răspuns în timpul inducției remisiunii.

Recomandările includ următoarele:

La pacienții care răspund la agenți anti-TNF [infliximab, adalimumab și golimumab], menținerea remisiunii este adecvata prin continuarea tratamentului pe aceste medicamente (recomandare puternică, calitate înalta a dovezilor).

La pacienții care au pierdut răspunsul la un agent anti-TNF, în prezent nu există suficiente dovezi pentru recomandarea pro sau contra utilizării monitorizării terapeutice a medicamentelor pentru a îmbunătăți rezultatele clinic.

Vedolizumab pentru menținerea remisiunii la pacienții cu CU care au răspuns la terapia de inducție cu vedolizumab (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor)

Vedolizumab, in favoarea adalimumab pentru inducerea și menținerea remisiunii la pacienții cu CU activa moderata până la severa (recomandare slabă, nivel scăzut de dovezi)

Tofacitinib pentru menținerea remisiunii la pacienții cu CU care au răspuns la terapia de inducție cu tofacitinib (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor)

Ustekinumab pentru menținerea remisiunii la pacienții cu CU care au răspuns la terapia de inducție cu ustekinumab (recomandare puternică, calitate moderată a dovezilor).



Recomandări protocol de prescriere agenți biologici și alte produse de sinteză în boala inflamatorie intestinală
(BII) în România

Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, 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 imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (infiximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

- 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) 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 infiximab.

NOTĂ

- Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă, forme clinice moderat până la severe 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 (TNF α).
- Ustekinumab se poate administra la pacienții adulți cu 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.



4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a DAPP, medicamentul cu DCI Upadacitinibum este compensat în **14** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Lituania, Portugalia, Slovenia, Suedia și Marea Britanie.

5. DATE PRIVIND COSTURILE MEDICAMENTULUI

Conform Ordinului 1353 din 30 iulie 2020, 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;

1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată 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.”

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus drept comparator medicamentul Entyvio (**DCI Vedolizumabum**).

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, acest medicament este încadrat la poziția cu nr. 3 în programul G31a Boala cronică inflamatorie intestinală Secțiunii C1 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este adnotat cu „**1,, aferent terapilor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Calculul costului terapiei cu DCI Upadacitinibum (DC Rinvoq)

Conform RCP, pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic este:

Inducție

Doza de inducție recomandată pentru upadacitinib este de 45 mg, administrată 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.

Întreținere

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

- doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie .
- 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.
- Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.



Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 45 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 18.010,16 lei (56 zile x 321,61) lei –Upadacitinibum 45 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 34.425,69 lei (309 zile x 111,41) lei -Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 81.329,3 lei(2 x 365 zile x 111,41)lei-Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **133.765,15 lei** .

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 15 mg + 30 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 17.354,4 lei (56 zile x (111,41+ 198,49) lei -Upadacitinibum 15 mg + 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 34.425,69 lei (309 zile x 111,41) lei -(Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 81.329,3 lei(2 x365 zile x 111,41) lei -(Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **133.109,39 lei** .

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 3 comprimate de 15 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 18.716,88 lei (56 zile x (111,41 x 3) lei -Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 34.425,69 lei (309 zile x 111,41) lei -Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 81.329,3 lei(2 x 365 zile x 111,41) lei -Upadacitinibum 15 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **134.471,87 lei** .

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvoq) pentru o perioada de trei ani cu Upadacitinib 30 mg perioadă de întreținere și perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 45 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 36.020,32 lei (56 zile x 2 x 321,61 lei -Upadacitinibum 45 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 50.217,97 lei (253 zile x 198,49 lei -(Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 144.897,7 lei(2 x 365 zile x 198,49 lei-Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **231.135,99 lei** .

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvoq) pentru o perioada de trei ani cu Upadacitinib 30 mg perioadă de întreținere și perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 15 mg + 30 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 34.708,8 lei (56 zile x 2 x (111,41 + 198,49) lei -Upadacitinibum 15 mg + 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 50.217,97 lei (253 zile x 198,49 lei -(Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 144.897,7 lei(2 x 365 zile x 198,49 lei-Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **229.824,47 lei** .



Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvog) pentru o perioadă de trei ani cu Upadacitinib 30 mg perioadă de întreținere și perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 3 comprimate de 15 mg

Costul terapiei cu doza de inducție 1 an : 37.433,76 lei (56 zile x 2 x (111,41 x 3) lei -Upadacitinibum 15 mg + 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere 1 an : 50.217,97 lei (253 zile x 198,49 lei -(Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei cu doza de întreținere an 2 și 3: 144.897,7 lei(2 x 365 zile x 198,49 lei-Upadacitinibum 30 mg)

Costul terapiei pentru o perioadă de trei ani este **231.549,43 lei** .

Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioadă de trei ani cu frecvența de administrare de 8 săptămâni

Entyvio 300 mg se comercializează sub formă de cutie x 1 flacon x 300 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6.777,48 RON/flacon.

Conform RCP, tratamentul recomandat cu Entyvio este de 300 mg administrate prin perfuzie intravenoasă în săptămânile 0, 2 și 6 și ulterior o dată la 8 săptămâni.

Costul tratamentului cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) administrat cu frecvența de 8 săptămâni, pe 3 ani calendaristici, calculat la prețul cu amănuntul inclusiv TVA, este de **149.104,56 RON** (22 doze x 6.777,48).

Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioadă de trei ani cu frecvența de administrare de 4 săptămâni

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

Costul tratamentului cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) administrat cu frecvența de 4 săptămâni, pe 3 ani calendaristici, calculat la prețul cu amănuntul inclusiv TVA, este de **277.876,68 RON** (41 doze x 6.777,48).

Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg și 108 mg) pentru o perioadă de trei ani

Entyvio 108 mg se comercializează sub formă de 1 stilou injector (pen) preumplut care conține 108 mg vedolizumab la un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2.069,67 RON.

Conform RCP, schema de administrare subcutanată recomandată pentru vedolizumab ca tratament de întreținere, după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, este de 108 mg administrat prin injecție subcutanată o dată la 2 săptămâni. Prima doză cu administrare subcutanată trebuie administrată la locul administrării următoarei doze programate prin perfuzie intravenoasă și la fiecare 2 săptămâni după aceea.



Costul tratamentului cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg și 108 mg) pe 3 ani calendaristici, calculat la prețul cu amănuntul inclusiv TVA, este de **170.849,88 RON** (2 doze x 6.777,48 + 76 x 2.069,67).

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 45 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecventa de administrare de 8 saptamani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
133.765,15 RON	149.104,56 RON	-10,28%

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 45 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg si 108 mg) pentru o perioada de trei ani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
133.765,15 RON	170.849,88 RON	-21,70%

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 15 mg + 30 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecventa de administrare de 8 saptamani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
133.109,39 RON	149.104,56 RON	-10,72%

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 15 mg + 30 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg si 108 mg) pentru o perioada de trei ani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
133.109,39 RON	170.849,88 RON	-22,08%

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 3 comprimate de 15 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg si 108 mg) pentru o perioada de trei ani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
134.471,87 RON	170.849,88 RON	

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinibum 15 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 8 săptămâni cu DCI Upadacitinibum 3 comprimate de 15 mg	Costul terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecventa de administrare de 8 saptamani	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
134.471,87 RON	149.104,56 RON	-21,29%

Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvoq) pentru o perioada de trei ani cu Upadacitinib 30 mg doza de întreținere si perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 45 mg	Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecventa de administrare de 4 săptămâni	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
231.135,99 RON	277.876,68 RON	-16,82%



Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvoq) pentru o perioada de trei ani cu Upadacitinib 30 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 16 săptămâni și perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 15 mg + 30 mg	Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecvența de administrare de 4 săptămâni	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
229.824,47 RON	277.876,68 RON	-17,29%
Calculul costurilor terapiei cu DCI Upadacitinib (DC Rinvoq) pentru o perioada de trei ani cu Upadacitinib 30 mg doza de întreținere și perioada de inducție de 16 săptămâni cu Upadacitinibum 3 comprimate de 15 mg	Calculul costurilor terapiei cu DCI Vedolizumab (DC Entyvio 300 mg) pentru o perioada de trei ani cu frecvența de administrare de 4 săptămâni	Impact bugetar al terapiei cu Upadacitinib fata de Comparatorul selectat
231.549,43 RON	277.876,68 RON	-16,67%

Comparând costurile celor doua terapii în considerarea tipurilor de pacienți eligibile pentru fiecare schemă de administrare (pacienți care obțin și mențin răspunsul terapeutic la doza/ frecvența de administrare standard; pacienți care pot beneficia de o dozare suplimentară; pacienți care nu obțin sau nu mențin răspunsul terapeutic la doza/frecvența de administrare standard si necesita modificarea dozei/ creșterea frecvenței de administrare in conformitate cu RCP-urile produselor), se remarcă **impactul bugetar negativ al terapiei cu Upadacitinib (DC Rinvoq) prin generarea de economii mai mari de 5% față de terapia cu Vedolizumab (DC Entyvio).**

6.PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC –cu restricții față de RCP	15
2.2. IQWIG/G-BA -fără beneficiu terapeutic adițional față de comparator	0
3. Statutul de compensare a DCI Upadacitinibum în statele membre ale UE	
Numărul statelor membre UE, care rambursează medicamentul cu DCI Upadacitinibum - 14	25
4.Costurile terapiei	
Economii mai mari de 5% față de terapia cu Entyvio	30
TOTAL PUNCTAJ -	85 de puncte



7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Upadacitinibum** întrunește punctajul de **admitere 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.*

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Upadacitinibum indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active, moderată până la severă, la pacienți adulți care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

Raport finalizat in data de: 30.08.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm Pr. Felicia Ciulu-Costinescu