



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DIMETHYL FUMARATE

INDICAȚIE: tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic

Data depunerii dosarului

10.05.2024

Numărul dosarului

15424

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DIMETHYL FUMARATE

1.2. DC: Skilarence 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente

1.3 Cod ATC: L04AX07

1.4 Data eliberării APP: 21 februarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Almirall S.A. Spania, reprezentată de Egis Rompharma SRL

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	Comprimat gastrorezistent
Concentrație	30 mg și 120 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PVDC/ Al x 42 compr. gastrorez. Skilarence 30 mg Cutie cu blist. PVC/PVDC/ Al x 90 compr. gastrorez. Skilarence 120 mg

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. MS-DFDM 383533/17.11.2023

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. PVC/PVDC/ Al x 42 compr. gastrorez.
Concentrație	30 mg și 120 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei) Skilarence 30 mg	465,02
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei) Skilarence 120 mg	1065,29
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei) Skilarence 30 mg	11,07
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei) Skilarence 120 mg	11,83

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică : *Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic.*

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului.

Doze

Pentru a îmbunătăți tolerabilitatea la Skilarence, se recomandă inițierea tratamentului cu o doză inițială mică cu creșteri ulterioare graduale. În prima săptămână, o doză de 30 mg se administrează o dată pe zi (1 comprimat seara). În cea de-a doua săptămână, Skilarence 30 mg se administrează de două ori pe zi (1 comprimat dimineața și 1 seara). În cea de-a treia săptămână, o doză de 30 mg se administrează de trei ori pe zi (câte 1 comprimat dimineața, 1 la prânz și 1 seara). Din cea de-a patra săptămână, tratamentul trece la administrarea numai a unei doze de 120 mg seara. Această doză este crescută apoi cu 1 comprimat de 120 mg pe săptămână în momente diferite ale zilei pentru următoarele 5 săptămâni, așa cum se arată în tabelul de mai jos. Doza zilnică maximă permisă este de 720 mg (șase comprimate de 120 mg).

Săptămâna	Număr de comprimate			Doza zilnică totală (mg) de dimetil fumarat
	Dimineața	Prânz	Seara	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Dacă nu este tolerată o anumită creștere a dozei, aceasta poate fi redusă temporar la ultima doză tolerată. Dacă înainte de atingerea dozei maxime se observă reușita tratamentului, nu mai este necesară creșterea ulterioară a dozei. După ameliorarea relevantă din punct de vedere clinic a leziunilor cutanate, trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei zilnice de Skilarence la o doză de întreținere necesară pentru acea persoană.

Dacă se observă anomalii ale parametrilor de laborator, pot fi necesare și modificările dozajului.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu lichid sau imediat după o masă.

Filmul comprimatelor gastrorezistente este conceput să prevină iritarea gastrică. Prin urmare, comprimatele nu trebuie strivite, divizate, sau mestecate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice cu Skilarence nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârste de minim 65 de ani pentru a determina dacă aceștia răspund diferit în comparație cu pacienții cu vârste sub 65 de ani. Pe baza farmacologiei dimetil fumaratului, nu se preconizează o necesitate a ajustării dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă, iar utilizarea Skilarence este contraindicată la acești pacienți. Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu este necesară ajustarea dozei. Skilarence nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, iar utilizarea Skilarence este contraindicată la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Skilarence la copiii cu vârste sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date pentru utilizarea Skilarence la copii și adolescenți.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Egis Rompharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE și DC SKILARENCE 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente, pentru indicația terapeutică: „Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci severe până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Psoriazis în plăci - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Psoriazisul este o boală cronică, necontagioasă, dureroasă, mediată imunologic și invalidantă, cu un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților. Acesta se caracterizează prin inflamație marcată și îngroșarea epidermei, formând plăci groase și solzoase la nivelul pielii. Psoriazisul poate fi clasificat în funcție de prezentarea morfologică și clinică, astfel: psoriazis vulgar, psoriazis gutat, psoriazis eritrodermic, psoriazis pustulos generalizat și pustulos localizat, psoriazis inversat.

Psoriazisul vulgar este cea mai frecventă formă a bolii. Zonele frecvent afectate includ scalpul, coturile, genunchii, fesele și organele genitale. Suprafața pielii afectate variază între persoane și este un criteriu determinant primar al severității. La pacienții cu psoriazis vulgar, aproximativ 80% prezintă o formă ușoară până la moderată, iar 20% prezintă o formă moderată până la severă. Unghiile de la mâini și picioare sunt adesea implicate. Psoriazisul unghiilor prezintă o gamă largă de provocări pentru pacienți, precum: durere asociată cu hipercheratoza patului unghial, deficite funcționale și deformări cosmetice.



Psoriazisul în plăci este o afecțiune cutanată cronică frecventă și este rezultatul unui proces accelerat de regenerare a celulelor epidermice, însoțit de o reacție inflamatorie. Acesta se caracterizează prin apariția unor plăci roșii adesea iritante și a unor solzi care pot apărea pe întregul corp (cel mai des pe brațe, piept, genunchi, tălpile picioarelor, palme, unghii, față, scalp). Factorii de mediu pot juca un rol important în declanșarea sau agravarea bolii, dar nu sunt responsabili pentru psoriazis (de exemplu: stresul, traumele cutanate, sezoanele reci, anumite medicamente). Evoluția se face în puseuri care pot dura de la câteva săptămâni până la câteva luni. Frecvența acestor puseuri este foarte variabilă de la un pacient la altul, dar și uneori în cazul aceluiași pacient de-a lungul vieții sale. Puseurile de psoriazis nu sunt întotdeauna previzibile.

Deși psoriazisul este rar mortal, leziunile psoriazice se găsesc pe pielea vizibilă și au aspect inestetic. Pacienții experimentează căderea solzilor din plăcile lor însoțită de sângerare, durere și mâncărime. În plus față de aceste semne și simptome fizice comune, pacienții cu psoriazis moderat până la sever adesea experimentează sentimente de conștiință de sine și jenă iar ca rezultat, pot suferi de depresie, izolare socială și șomaj. Acești factori contribuie la o reducere semnificativă a calității vieții pacientului. Având toate acestea în vedere, boala necesită adesea tratament cronic, în special pentru pacienții cu boală moderată până la severă.

Epidemiologie

În majoritatea țărilor dezvoltate, prevalența psoriazisului este cuprinsă între 1,5 și 5% (Raportul Global al OMS privind Psoriazisul, 2017). Psoriazisul apare mai rar înainte de vârsta de 9 ani. Acesta apare în general după vârsta de 20 de ani, cu o tendință de creștere odată cu înaintarea în vârstă până în jurul vârstei de 60 de ani, după care incidența este mai scăzută. Psoriazisul vulgar, cea mai comună formă a bolii, afectează aproximativ 80-90% dintre pacienții cu psoriazis. Psoriazisul vulgar apare adesea împreună cu psoriazisul unghial, acesta din urmă având o prevalență estimată de 50% la pacienții cu psoriazis vulgar.

Psoriazisul afectează aproximativ 125 de milioane de oameni la nivel global, ceea ce reprezintă aproximativ 2,2% din populația mondială. Prevalența variază în diferite zone ale lumii. Astfel, rate mai mari sunt raportate în țările dezvoltate, reprezentând 4,6% din populație. De asemenea, prevalența psoriazisului este mai mare și printre populațiile care trăiesc mai departe de ecuator.

Management și tratament

Schemele clasice pentru tratamentul psoriazisului recomandă o abordare pas cu pas a terapiei, începând cu agenții topici, urmată de fototerapie, apoi cu agenții sistemici. Recent, abordarea pas cu pas a fost înlocuită de selectarea tratamentului în funcție de anamneza pacientului, severitatea bolii și caracteristicile specifice ale pacientului. Atât grupurile profesionale, cât și cele de ajutor pentru pacienți din Statele Unite ale Americii (SUA), Europa și Canada au emis ghiduri privind tratamentul psoriazisului, în special pentru utilizarea medicamentelor biologice. Cel mai frecvent, este recomandat un sistem cu două niveluri. Acesta este împărțit între pacienții care sunt



candidați pentru terapie localizată și ar trebui să primească agenți topici versus cei care sunt candidați pentru terapie sistemică și/sau fototerapie.

Pacienții care sunt candidați pentru terapie sistemică și/sau fototerapie includ pe cei care au boală moderată până la severă, pe baza procentului de suprafață corporală afectată și/sau a localizării plăcii, asociată cu probleme privind calitatea vieții. De exemplu, prezența psoriazisului pe palme, tălpi, pliuri ale corpului, organe genitale, față sau unghii poate duce la o afectare funcțională semnificativă. Recomandările europene introduc în general medicamentele biologice după o contraindicație, eșec sau intoleranță la fototerapie sau agenți sistemici convenționali.

În ciuda disponibilității multiplelor posibilități terapeutice, tratamentul psoriazisului cronic moderat până la sever rămâne o provocare. Deși diverse tratamente topice (de exemplu, steroizi, gudron, antralin [ditranol], calcipotriena și tazaroten) sunt frecvent utilizate pentru tratarea cazurilor mai ușoare de psoriazis, ele nu sunt potrivite pentru tratarea formelor mai severe ale bolii. Mai mult, steroizii topici pot fi asociați cu evenimente adverse precum atrofia pielii, formarea de striuri, suprimarea axei hipotalamo-hipofizo-adrenală și tahifilaxia. Fototerapia (ultravioletă B [UVB] îngustă sau largă sau asocierea de psoralen [un medicament fotosensibilizant] cu lumină ultravioletă A [PUVA]) este adesea eficientă și în general bine tolerată, dar inconvenientă (2 până la 3 tratamente pe săptămână) și uneori indisponibilă din cauza necesității de echipamente specializate. Prin urmare, complianța și eficacitatea sunt rareori menținute pe termen lung. Toxicitățile includ arsuri solare, foto-îmbătrânire și creșterea riscului de cancer de piele, în special cu PUVA.

Terapiile sistemice convenționale includ MTX (metotrexat), acitretin și ciclosporina. Deși sunt eficiente, fiecare agent este asociat cu toxicitate mare, precum leziuni ale organelor la administrare pe termen lung, având recomandate limitări în cazul administrării îndelungate. Terapia prin rotație este utilizată pentru a minimiza aceste efecte secundare semnificative, deși nu există dovezi că această strategie poate reduce riscul evenimentelor adverse grave. Cronicitatea psoriazisului, toxicitățile cumulative ale acestor agenți și restricțiile privind utilizarea lor pe viață fac adesea ca acești agenți să nu fie potriviți ca soluție pe termen lung. Apremilast, un inhibitor oral selectiv al enzimei fosfodiesterază 4, este, de asemenea, aprobat pentru tratamentul psoriazisului în linia a doua. Preocupările privind siguranța și tolerabilitatea pentru apremilast includ diaree, depresie, scădere în greutate și interacțiunile medicamentoase.

O varietate de terapii sistemice biologice au fost dezvoltate și aprobate pentru tratamentul psoriazisului, precum agenți anti-factor de necroză tumorală alfa (TNF α) (infliximab, adalimumab, etanercept), antagoniști IL-12/23 (ustekinumab), inhibitori IL-17A (secukinumab, brodalumab și ixekizumab) și anti-IL 23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab). Acești agenți sunt în general bine tolerați și, spre deosebire de agenții sistemici convenționali, nu sunt asociați cu toxicități cumulate care limitează siguranța pe termen lung. Cu toate acestea, ca

agenți imunomodulatori, aceștia au potențialul de a crește riscul de infecții și tumori maligne. În cazul agenților din clasa anti-IL-17, reacțiile adverse includ, de asemenea, boala Crohn, neutropenia și infecțiile cu Candida.

Deși multiple scheme terapeutice convenționale și sistemice sunt disponibile pentru tratamentul psoriazisului vulgar moderat până la sever, majoritatea nu oferă o eficacitate adecvată pentru pacienți. Eficacitatea este evaluată folosind puncte de referință clinic semnificative, precum Evaluarea Globală a Investigatorului (IGA) de eliminare (0) sau minimă (1), și Indicele de evaluare a severității și extinderii psoriazisului - PASI 90 și PASI 100.

Multe publicații au observat că răspunsurile PASI și IGA la praguri mai mari sunt corelate cu rezultate mai bune raportate de pacient la mai mulți agenți de tratament, susținând conceptul că pacienții percep beneficii incrementale și semnificative din aceste răspunsuri cu prag mai ridicat. În timp ce ratele de răspuns ale tratamentelor disponibile au crescut în timp, există încă spațiu substanțial pentru îmbunătățirea proporției de pacienți cu o piele cât mai curată. De asemenea, tratamentele disponibile în prezent au limitări practice din cauza tolerabilității, toxicității, riscurilor pentru siguranță și/sau problemelor privind complianța.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Skilarence a fost evaluată în cadrul unui studiu de Fază III (1102), dublu-orb, cu 3 grupe de tratament, controlat activ cu placebo la pacienții cu psoriazis în plăci moderat până la sever (Studiul 1102). Au fost randomizați 704 pacienți care să primească Skilarence, un medicament comparator activ (Fumaderm, un medicament combinat cu același conținut de dimetil fumarat plus 3 săruri de fumarat de monoetil) și placebo într-un raport de 2:2:1. Pacienții au început tratamentul cu comprimatele care conțin dimetil fumarat 30 mg/zi sau placebo, crescând doza la maximum 720 mg/zi, în ambele grupuri de tratament activ, așa cum se descrie la pct. 4.2. Dacă se observa reușita tratamentului înainte de a atinge de doza maximă de 720 mg/zi de dimetil fumarat, nu mai era necesară creșterea dozei, iar doza era redusă constant la o doză de întreținere individuală. În cazul intoleranței individuale a dozei crescute între Săptămânile 4 și 16, pacientul revenea la ultima doză tolerată administrată de la începutul Săptămânii 4, care s-a menținut până la sfârșitul perioadei de tratament (Săptămâna 16). Pacienților li s-a administrat tratament de până la 16 săptămâni, iar vizitele de monitorizare au fost planificate până la 12 luni după încetarea tratamentului.

Caracteristicile demografice și de intrare în studiu au fost bine echilibrate între grupele de tratamente. Din 699 de pacienți, majoritatea au fost de rasă caucaziană (99%) și bărbați (65%), iar media de vârstă a fost de 44 de ani. Majoritatea pacienților (91%) au avut vârste sub 65 de ani. Majoritatea pacienților au avut psoriazis moderat pe baza zonei psoriazice și indexului de severitate (PASI) și scorurile Evaluării globale a medicului la intrare în studiu: scorul mediu PASI la intrare în studiu a fost 16,35, iar 60% dintre pacienți au avut scoruri la fel de moderate ca în PGA. Majoritatea pacienților au raportat un efect „foarte intens” sau „extrem de intens” al psoriazisului asupra vieții lor pe baza Indexului de evaluare dermatologică a calității vieții (DLQI), cu un scor DLQI mediu de 11,5.

După 16 săptămâni de tratament, s-a constatat că Skilarence este superior placebo ($p < 0.0001$) pe baza scorului PASI 75 și PGA eradicat sau aproape eradicat și non-inferior (utilizând o marjă de noninferioritate de -15%) față de medicamentul comparator activ ($p < 0,0003$) pe baza PASI 75.

Rezumatul eficacității clinice după 16 săptămâni de tratament în cadrul Studiului 1102			
Evaluare	Skilarence N=267	Placebo N=131	Fumaderm N=273
Testarea superiorității față de placebo			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)	20 (15,3)	110 (40,3)
valoarea p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
IÎ bilateral 99,24%	10,7, 33,7 ^a	13,5, 36,6 ^a	
scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, n (%)	88 (33,0)	17 (13,0)	102 (37,4)
valoarea p	<0,0001 ^a	<0,0001 ^a	
IÎ bilateral 99,24%	9,0, 31,0 ^a	13,3, 35,5 ^a	
	Skilarence N=267		Fumaderm N=273
Non-inferioritatea Skilarence față de Fumaderm			
PASI 75, n (%)	100 (37,5)		110 (40,3)
valoarea p		0,0003 ^b	
IÎ unilateral 97,5% repetat (limita inferioară)		-11,6 ^b	
scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, n (%)	88 (33,0)		102 (37,4)
valoarea p		0,0007 ^b	
IÎ unilateral 97,5% repetat (limita inferioară)		13,0 ^b	

Fumaderm = Medicament comparator activ, un medicament combinat cu același conținut de dimetil fumarat plus 3 săruri de fumarat de monoetil hidrogen, n=număr de pacienți în cadrul populației; PASI=Index de severitate a zonei psoriazice; PGA=Evaluarea globală a medicului; ^a Superioritatea Skilarence față de placebo, cu o diferență de 22,2% pentru PASI 75 și de 20,0% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat, superioritatea Fumaderm față de placebo cu o diferență de 25,0% pentru PASI 75 și de 24,4% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat; ^b Non-inferioritatea Skilarence față de Fumaderm cu o diferență de -2,8% pentru PASI 75 și -4,4% pentru scorul PGA de eradicat sau aproape eradicat.

A existat o tendință a criteriului final al modificării % a scorului PASI față de intrarea în studiu, care indică instalarea unui răspuns clinic la Skilarence chiar din săptămâna 3 (-11,8%), care a devenit semnificativ din punct de vedere statistic în comparație cu placebo până în săptămâna 8 (-30,9%). Până în săptămâna 16 s-a observat o ameliorare (-50,8%).

Beneficiile tratamentului cu Skilarence au fost susținute și de ameliorările autopercepute de către pacient în calitatea vieții sale. În Săptămâna 16 pacienții tratați cu Skilarence au prezentat o medie mai scăzută a DLQI în comparație cu placebo (5,4 în comparație cu 8,8). Fenomenul de rebound (definit drept agravarea cu $\geq 125\%$ față de valoarea PASI la intrarea în studiu) a fost evaluat după 2 luni de la oprirea tratamentului și s-a demonstrat a nu fi o preocupare de ordin clinic în ceea ce privește esterii acidului fumaric, astfel cum a fost documentat la foarte puțini pacienți (Skilarence 1,1% și medicament comparator activ 2,2% în comparație cu 9,3% în grupul cu placebo).

Datele de eficacitate pe termen lung nu sunt disponibile în prezent pentru Skilarence, deși, în cadrul studiilor privind farmacocinetica și clinice s-a demonstrat că expunerea sistemică, eficacitatea și siguranța Skilarence se pot compara cu cele ale medicamentului comparator activ care conține dimetil fumarat. Prin urmare, este rezonabil să se preconizeze eficacitatea pe termen lung a Skilarence poate fi comparată cu cea a medicamentelor care conțin dimetil fumarat. Menținerea eficacității pe termen lung a fost bine descrisă pentru medicamente care conțin dimetil fumarat și, prin urmare, se poate preconiza că beneficiile tratamentului cu Skilarence observate de-a lungul a 16 săptămâni pot fi menținute la pacienții tratați pe termen lung timp de cel puțin 24 de săptămâni.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skilarence în toate subgrupele cu copii și adolescenți în indicația pentru psoriazis .

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, la data de 17 iulie 2019 a emis **aviz nefavorabil** pentru rambursare pentru "tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic".

Comisia de Transparență a acordat **beneficiul terapeutic**:

- **INSUFICIENT** pentru a putea justifica acoperirea prin solidaritatea națională în raport cu terapiile disponibile .

Locul în strategia terapeutică:

- eficacitate scăzută a dimethyl fumarate în tratamentul adulților cu psoriazis în plăci moderat până la sever, demonstrat doar versus placebo în contextul în care o comparație versus tratament activ a fost realizabil, pe un criteriu de evaluare (PASI 75) puțin restrictiv în ceea ce privește răspunsul clinic de atins cu privire la eficacitatea celor mai actuale tratamente.
- Absența demonstrării eficacității Skilarence versus Fumaderm (medicament pe bază de esteri ai acidului fumaric fără autorizație de punere pe piață în Franța) la pacienții cu psoriazis în plăci.
- Lipsa unei comparații cu tratamente biologice sistemice și non biologice disponibile în Franța, a profilului său de toleranță implicând numeroase riscuri (în special tulburări gastro-intestinale, eritem și tulburări hematologice), dintre care unele sunt cu riscuri mai grave (tulburări hepatice, renale, hematologice, cancer și infecții grave).

- Absența datelor privind calitatea vieții și absența datelor de eficacitate și siguranță pe termen lung. Skilarence nu își are locul în strategia terapeutică în raport cu alternativele terapeutice disponibile.

Comisia emite un aviz nefavorabil cu privire la includerea în lista medicamentelor rambursabile în sistemul de asigurări sociale de sănătate în indicația „tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au nevoie de tratament medicamentos sistemic” .

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare TA475, publicat la data de 6 septembrie 2017, dimethyl fumarate este recomandat ca opțiune pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți, numai dacă:

- scorul Psoriasis Area and Severity Index (PASI) este de 10 sau mai mare și scorul Dermatology Life Quality Index (DLQI) este mai mare de 10,
- afecțiunea nu a răspuns la alte tratamente sistemice, inclusiv ciclosporina, metotrexatul și fototerapia, sau aceste opțiuni sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Autoritățile de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie, pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți, recomandă următoarele:

- întreruperea dimethyl fumarate în săptămâna 16 dacă psoriazisul nu a răspuns adecvat.

Un răspuns adecvat este definit ca:

- ✓ reducere cu 75% a scorului PASI (PASI 75) de la începutul tratamentului sau
- ✓ reducere cu 50% a scorului PASI (PASI 50) și o reducere cu 5 puncte a DLQI de la începutul tratamentului.
- Atunci când utilizează PASI, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să țină cont de culoarea pielii și de modul în care aceasta ar putea afecta scorul PASI și să facă ajustările clinice pe care le consideră adecvate.
- Atunci când utilizează DLQI, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să țină cont de orice dificultăți fizice, psihologice, senzoriale sau de învățare sau dificultăți de comunicare, care ar putea afecta răspunsurile la DLQI și să facă orice ajustări pe care le consideră adecvate.
- Aceste recomandări nu sunt destinate să afecteze tratamentul cu dimethyl fumarate care a fost început în NHS înainte ca acest ghid să fie publicat. Persoanele care au tratament în afara acestor recomandări pot continua fără modificarea aranjamentelor de finanțare în vigoare, până când ei și clinicianul lor NHS consideră că este necesară oprirea terapiei.

Rezultatele studiilor clinice au arătat că dimethyl fumarate ameliorează psoriazisul sever mai mult decât placebo, dar, în comparație indirectă, este mai puțin eficient decât terapiile biologice sistemice și apremilast. Modelarea secvențelor de tratament nu a fost considerată suficient de fiabilă pentru luarea deciziilor. Cu toate acestea, eficiența costurilor a dimethyl fumarate, urmată de cea mai bună îngrijire de susținere, în comparație cu cea

mai bună îngrijire de susținere, a fost comparabilă cu estimările de cost-eficacitate respective în evaluările publicate anterior ale substanțelor biologice și apremilast. De asemenea, dimethyl fumarate este mai puțin costisitor decât substanțele biologice și apremilast și ar oferi probabil economii suficiente pe ani de viață pierduți, ajustați în funcție de calitate, în comparație cu aceste tratamente.

Dimethyl fumarate trebuie utilizat atunci când psoriazisul este sever și nu a răspuns la alte terapii sistemice non-biologice sau când aceste tratamente nu pot fi luate.

SMC (Scottish Medical Consortium)

Avizul SMC 1313/18 din 9 martie 2018 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică „tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care au nevoie de terapie sistemică”, dimethyl fumarate (Skilarence®) este **acceptat pentru utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland.

Restricția SMC se referă la pacienții care nu au răspuns la terapiile sistemice standard (metotrexat, ciclosporina și acitretină), sunt intoleranți sau au o contraindicație pentru aceste tratamente.

Într-un studiu de fază III, dublu-orb, de 16 săptămâni, dimethyl fumarate a fost superior placebo și nu inferior unui produs ester al acidului fumaric în ceea ce privește îmbunătățirea simptomelor psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform Deciziei G-BA emisă la data de 5 octombrie 2023 pentru indicația terapeutică: „*Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care au nevoie de tratament medicamentos sistemic*”, DIMETHYL FUMARATE nu a demonstrat un beneficiu adițional suplimentar în raport cu terapia comparatoare adecvată, după cum urmează:

- Pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care sunt candidați pentru o terapie convențională în contextul unei terapii sistemice administrate pentru prima dată, nu există o indicație a unui beneficiu suplimentar oferit de dimethyl fumarate în comparație cu terapia comparatoare ciclosporină, metotrexat, PUVA sau secukinumab.

- Pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au răspuns inadecvat la terapia sistemică anterioară sau nu au tolerat-o, nu există beneficiu suplimentar în comparație cu terapia comparatoare secukinumab, adalimumab, infliximab sau ustekinumab.

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

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Egis Rompharma SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE și DC Skilarence 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente, având indicația terapeutică: „*Skilarence este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat, la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Spania și Marea Britanie .

4. COSTURILE TERAPIEI

Academia Europeană de Dermatologie și Venerologie (EADV – European Academy of Dermatology & Venerology) se ocupă de îmbunătățirea îngrijirii pacienților prin dezvoltarea unor ghiduri de terapie riguroase bazate pe date clinice. Ghidurile EADV fac următoarele recomandări pentru tratamentul psoriazisului în plăci.

Terapia sistemică, inclusiv fototerapia, ar trebui recomandată pacienților cu orice formă de psoriazis care îndeplinește unul dintre următoarele criterii:

- boala este considerată moderată până la severă, definită ca psoriazisul care acoperă peste 10% din suprafața corporală (BSA), sau rezultând dintr-un scor al indicelui de severitate al psoriazisului (PASI) >10 și/sau un scor al indicelui de calitate al vieții dermatologice (DLQI) >10;
- boala are un impact semnificativ asupra bunăstării fizice și sociale, sau asupra bunăstării psihologice, rezultând în depresie sau anxietate clinic semnificative;
- boala este localizată dar nu poate fi controlată cu terapie topică și este asociată cu afectare funcțională semnificativă și/sau niveluri ridicate de suferință (boala severă a unghiilor) sau implicarea unor locuri cu impact ridicat (palmele și tălpile, organele genitale, scalp, fața).

Schema terapeutică în cazul pacienților care suferă de psoriazis în plăci fără comorbidități este prezentată în Figura 1. Tratamentele au fost clasificate luând în considerare următorii parametri: eficacitate, siguranță, date de monitorizare în timp real, „drug survival” și evaluarea globală a prețului.

Dacă pacientul îndeplinește unul dintre criteriile pentru inițierea unui tratament sistemic, atunci se recomandă metotrexatul ca opțiune terapeutică preferată. Excepțiile de la această recomandare includ:

- pacienți pentru care există o contraindicație la utilizarea metotrexatului;

- femeile însărcinate, care alăptează sau care plănuiesc să aibă un copil în viitorul apropiat (inclusiv bărbați); se recomandă ca ciclosporina să fie folosită în loc de metotrexat pentru tratamentul acestor pacienți;
- pacienți pentru care există o nevoie de control al bolii pe termen scurt; se recomandă ca ciclosporina să fie folosită în loc de metotrexat pentru tratamentul acestor pacienți.

Fototerapia cu UVB îngust (NBUVB) poate fi prescrisă ca tratament de primă linie. Fototerapia NBUVB la domiciliu nu este disponibilă în prezent. Pentru pacienții cu plăci mari și groase, se recomandă utilizarea fototerapiei psoralen UVA (PUVA) sau a terapiei re-PUVA în loc de NBUVB, cu excepția pacienților tineri. Adăugarea acitretinei la terapia PUVA este o opțiune în caz de eșec la folosirea terapiei PUVA singură.

Datorită eficacității sale mai scăzute în comparație cu alte tratamente disponibile, acitretina nu ar trebui recomandată ca monoterapie în strategia de tratament sistemic pentru psoriazisul în plăci. Cu toate acestea, s-a concluzionat că ar putea fi benefic să se propună acitretina ca opțiune de tratament pentru unii pacienți cu contraindicații pentru metotrexat și ciclosporină.

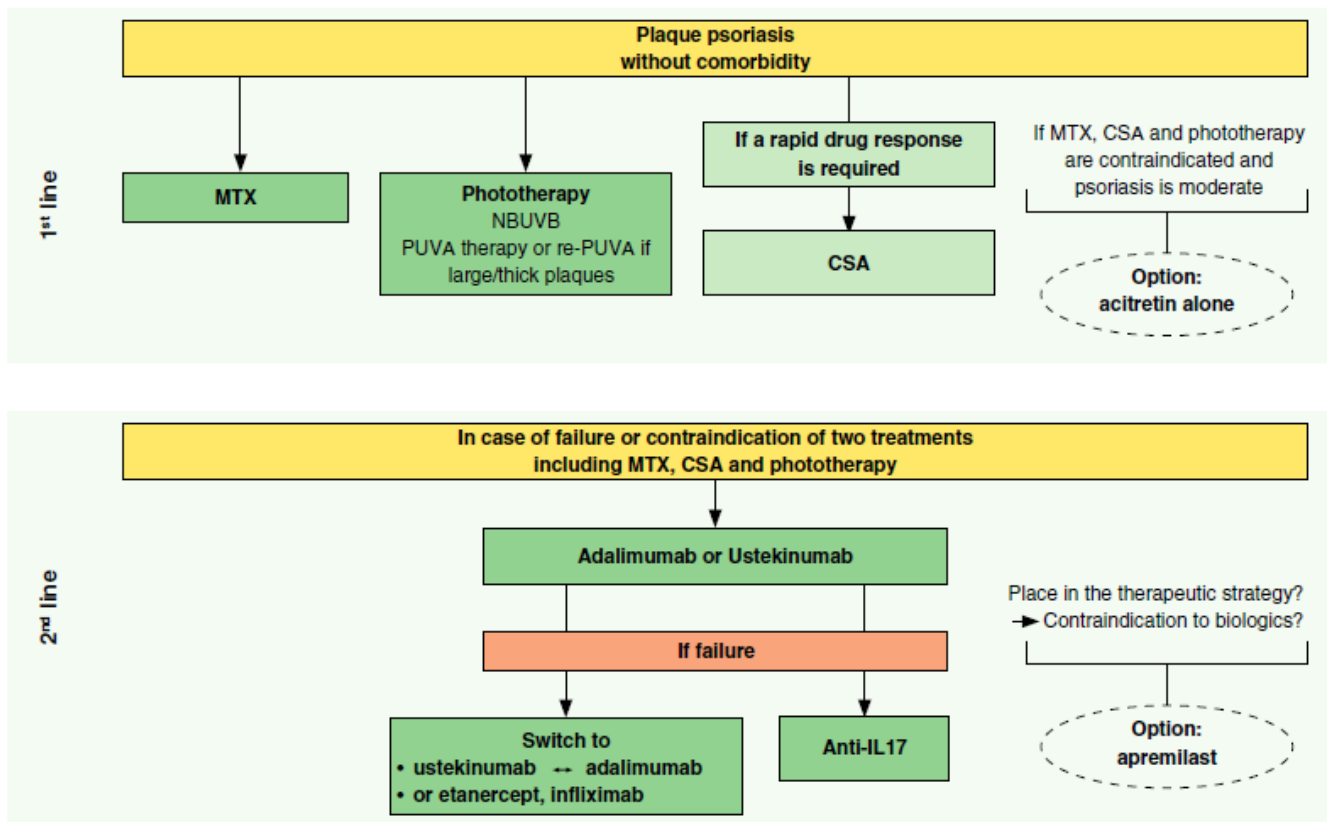
Agenții biologici sunt folosiți ca opțiuni de tratament pentru adulți cu psoriazis moderat până la sever care nu au răspuns la cel puțin două terapii sistemice standard, sau dacă pacientul este intolerant sau are o contraindicație pentru aceste tratamente. Prin urmare, agenții biologici nu pot fi propuși ca terapii de primă linie.

Astfel, se recomandă ca agenții biologici și apremilast să fie prescrisi doar după contraindicația, intoleranța sau eșecul a două tratamente sistemice, precum metotrexatul, ciclosporina sau fototerapia.

Având în vedere eficacitatea scăzută a apremilastului în comparație cu agenții biologici și riscul unor evenimente adverse potențial severe asociate cu terapia cu apremilast, se recomandă analizarea strategiilor terapeutice folosind agenți biologici înainte de a iniția tratamentul sistemic cu apremilast. Studii suplimentare sunt necesare pentru a stabili un loc pentru apremilast în schema terapeutică.

Luând în considerare eficacitatea pe termen scurt și pe termen lung, evaluările de siguranță și tolerabilitate pe termen lung, regimurile de administrare și criteriul „drug survival” ale agenților biologici disponibili, se recomandă ca adalimumab sau ustekinumab să fie agenții biologici preferați de primă linie. Dacă obiectivele tratamentului nu sunt atinse, se poate lua în considerare schimbarea între acești agenți (adică de la ustekinumab la adalimumab sau la alt inhibitor al TNF α , sau invers) sau inițierea terapiei cu inhibitori IL-17.

Figura 1: Schema de tratament psoriazis în plăci



CSA - ciclosporină; MTX - metotrexat; NBUVB - UVB îngust; PUVA - psoralen UVA; re-PUVA – retinoid psoralen UVA.

Conform OMS 861/2014, anexa 1, art.1, lit.c), comparatorul este definit astfel:

“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”;

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

“1. **Costul terapiei** - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul**



terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceleiași 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”,
 calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.

Conform OMS 564/499/2021 actualizat, **“Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ”**, menționează următoarele:

“Psoriasis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studiu de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriasis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema, Scaling, Induration, Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;

- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;

- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriasis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal				
parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				

PASI

leziuni		fără				marcate
E	eritem	0	1	2	3	4
I	indurație	0	1	2	3	4
D	descuamare	0	1	2	3	4

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSİ, PSSI, ESİF etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunța cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung. Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

“Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

• **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroza tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atașat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în placi moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător ,pentru un interval de **maxim 13 săptămâni**. **Dacă se obține ținta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală(de întreținere)**. **Dacă nu se obține aceasta ținta terapeutică,se ia în considerare schimbarea agentului biologic**. Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

• **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două

ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

• **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120 mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injecțiilor subcutanate. Locurile de injecție pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injecție. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

a. 25 - 50 kg - Doza inițială (S0) - 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1 ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27 g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.

b. > 50 kg - Doza inițială (S0) - 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** - este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*) poate fi crescută până la 300 mg)
*) Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.	

• **Bimekizumab** - este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulții care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci



este de 320 mg (care se administrează sub formă a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥ 120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

• **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
$\geq 60 - \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg



Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

• **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca țintă IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacienții care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

• **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca țintă IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

• **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală \geq 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate.

Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

• **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

...”

Solicitantul a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul inovativ cu DC Cosentyx (DCI Secukinumab).

Pe baza celor prezentate anterior, considerăm că medicamentul cu DC Cosentyx (DCI Secukinumab) corespunde definiției comparatorului prezentată anterior și va fi utilizată pentru calculul costurilor terapiei.

DCI Dimethyl fumarate (DC Skilarence)	DCI Secukinumab (DC Cosentyx)
<i>Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic.</i>	<i>Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.</i>

Calculul costurilor terapiei cu DC Skilarence

Conform RCP: Doza recomandată în prima săptămână, o doză de 30 mg se administrează o dată pe zi (1 comprimat seara). În cea de-a doua săptămână, Skilarence 30 mg se administrează de două ori pe zi (1 comprimat dimineața și 1 seara). În cea de-a treia săptămână, o doză de 30 mg se administrează de trei ori pe zi (câte 1 comprimat dimineața, 1 la prânz și 1 seara). Din cea de-a patra săptămână, tratamentul trece la administrarea numai a unei doze de 120 mg seara. Această doză este crescută apoi cu 1 comprimat de 120 mg pe săptămână în momente diferite ale zilei pentru următoarele 5 săptămâni, așa cum se arată în tabelul de mai jos. Doza zilnică maximă permisă este de 720 mg (șase comprimate de 120 mg).

Skilarence 30 mg se prezintă sub forma de ambalare cutie cu blist. PVC/PVDC/ Al x 42 compr. gastrorez. cu un preț



de 465,02 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Skilarence 120 mg se prezintă sub forma de ambalare cutie cu blist. PVC/PVDC/ Al x 90 compr. gastrorez. cu un preț

de 1065,29 lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Costul terapiei anuale cu **Skilarence 30 mg și 120 mg** este **23.639,91 Lei** (42 comprimate Skilarence 30 mg în primele 21 zile x 11,07 lei + 105 comprimate Skilarence 120 mg în următoarele 35 zile x 11,83 lei + 1854 comprimate Skilarence 120 mg în următoarele 309 zile x 11,83 lei).

Costul terapiei pentru o perioadă de 3 ani este **75.455,31 Lei** (**23.639,91 Lei** + 4380 comprimate Skilarence 120 mg x 11,83 Lei).

Calculul costurilor terapiei cu DC Cosentyx

Conform RCP: Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

- Cosentyx 300 mg se prezintă sub forma de ambalare cutie cu 1 stilou preumplut (stilou UnoReady) x 2ml sol. inj. cu un preț de 4.754,89 Lei (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Costul terapiei anuale cu Cosentyx 300 mg este 76.078,24 Lei (4.754,89 Lei x 16 administrări/an).

Costul terapiei pentru o perioadă de 3 ani este **190.195,6 Lei** (4.754,89 Lei x 40 administrări/3 ani).

Calculul costurilor terapiei relevă faptul că DC Skilarence generează economii de 60,32% față de comparatorul Cosentyx 300 mg, per pacient, pe perioada de timp de 3 ani, pe baza dozelor recomandate conform RCP.

5. PUNCTAJ

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

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7

2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, compensate în minimum 14 state membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	62

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI DIMETHYL FUMARATE și DC SKILARENCE 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente, pentru indicația terapeutică: „Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic”, întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea 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, G31f: Psoriazis cronic sever (plăci).

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său legal din România, a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în Listă.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI** DIMETHYL FUMARATE și DC SKILARENCE 30 mg și 120 mg comprimate gastrorezistente pentru indicația terapeutică: „Skilarence este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci sever până la moderat la adulții care au nevoie de tratament medicamentos sistemic”.



Referințe bibliografice:

1. RCP Skilarence (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220221154646/anx_154646_ro.pdf)
2. Avis HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17552_SKILARENCE_PIC_INS_Avis3_CT17552.pdf)
3. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta475/resources/dimethyl-fumarate-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82604967702469>)
4. SMC ADVICE 2581 (<https://scottishmedicines.org.uk/media/3277/dimethyl-fumarate-skilarence-final-march-2018-for-website.pdf>)
5. Decizie G-BA (<https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=skilarence>)
6. Ghid ACDA (<https://www.aad.org/member/clinical-quality/guidelines/psoriasis>)
7. Ghid EADV (<https://eadv.org/publications/clinical-guidelines/>)

Raport finalizat in data de: 26.09.2024

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