



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: LORLATINIBUM**

**INDICAȚIE: administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK**

**Data depunerii dosarului**

**22.12.2022**

**Numărul dosarului**

**19077**

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin adăugarea unei noi linii de tratament**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Lorlatinibum

1.2.1. DC: Lorviqua 100 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Lorviqua 25 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE44

1.4. Data primei autorizări: 6 mai 2019

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

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate	
<b>Concentrații</b>	<b>25 mg</b>	<b>100 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	orală	
<b>Mărimea ambalajului</b>	cutie cu 9 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.	cutie cu 3 blist. OPA/Al/PVC-Al x 10 compr. film.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, pentru Lorviqua 25 mg, 100 mg comprimate filmate

Medicament	Lorviqua 25 mg comprimate filmate	Lorviqua 100 mg comprimate filmate
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	17.311,16 lei	23.057,91 lei
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	192.34 lei	768,597 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lorviqua 25 mg, 100 mg comprimate filmate

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Lorviqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.	Doza recomandată este de 100 mg pe cale orală, o dată pe zi.	Durata medie a tratamentului nu este specificată. Tratamentul cu lorlatinib este recomandat cât timp pacientul înregistrează un beneficiu clinic de pe urma tratamentului, fără toxicitate inacceptabilă.

### Alte informații din RCP Lorviqua

#### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârșnici (≥ 65 ani):** Din cauza datelor limitate privind această grupă de pacienți, nu se poate face nicio recomandare privind dozele la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste.



**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală ușoară sau moderată [rata absolută estimată de filtrare glomerulară (eGFR):  $\geq 30$  ml/minut]. La pacienții cu insuficiență renală severă este recomandată o doză redusă de lorlatinib (eGFR absolută  $< 30$  ml/minut), de exemplu o doză zilnică inițială de 75 mg administrată oral. Nu sunt disponibile informații pentru pacienții care efectuează ședințe de dializă renală.

**Insuficiență hepatică:** Nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile informații pentru lorlatinib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Prin urmare, lorlatinib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

**Copii și adolescenți** Siguranța și eficacitatea lorlatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### 1.10. Compensarea actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune 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, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Lorlatinibum** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 161. Medicamentul este notat cu "10", tratament ce 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, care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate (2).

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

#### **Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM\*)**

\*) Introdus prin O. Nr. 1.206/233/2022 de la data de 26 aprilie 2022.

##### **I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**

Lorlatinib monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), a căror boala a progresat fie după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI, fie după alectinib sau ceritinib (administrat ca prima linie de tratament).

##### **II. Criterii de includere:**

- Pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.



• Pacienți diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată.

- Vârsta > 18 ani
- ECOG 0-2

### **III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
  - Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
- Sarcina, alăptare

### **IV. Tratament și mod de administrare**

#### **Doze**

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

#### **Durata tratamentului**

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

#### **Doze întârziate sau omise**

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

#### **Modificări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

### **V. Monitorizarea tratamentului:**

În afara de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (**hematologie, biochimie de rutină, evaluare imagistica**, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, datorita riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

- Profilul lipidic



- Amilaza/ lipaza
- Glicemia
- EKG
- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea sa fie efectuate la intervale cât mai mici, apreciate ca fiind **optime de către medicul curant** (de exemplu: monitorizarea TA - la fiecare vizita medicala dar și acasă, analizele de sânge - lunar, EKG - la 1 - 3 luni, ecografia cordului la 3 - 6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesara evaluarea imagistica performantă (de obicei prin ex CT), efectuata la intervale de 2 - 4 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
- Deteriorare simptomatica
- Toxicitate inacceptabila
- Dorința pacientului

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.

## **2. PRECIZARI DETM**

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Pfizer Europe MA EEIG, Belgia, a solicitat evaluarea documentatiei depuse privind adăugarea unei noi linii de tratament pentru medicamentul Lorviqua, (DCI lorlatinibum), inclus în cadrul Listei cu DCI ale medicamentelor cu procent de compensare 100% - în cadrul Secțiunii C2, Programul National de Oncologie - de care beneficiază asigurații în sistemul de asigurări de sănătate, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală în sistemul de asigurări sociale de sănătate (HG720/2008), conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare .

Conform **deciziei Agenției Europene a Medicamentului**, în 2019 a fost aprobată indicația: "*Lorviqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru ALK, a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK*".

## **3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNEI DCI COMPENSATE**

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la OMS 861/20146.



### 3.1. Creare adresabilitate pacienți

Crearea adresabilității pentru pacienții în ceea ce privește tratamentul cu Lorviqua (lorlatinibum), administrat în monoterapie, indicat pentru tratarea pacienților adulți cu NSCLC avansat, pozitiv pentru ALK, a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK (Linia II).

Studiile citate în literatura de specialitate confirmă faptul că pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat ALK-pozitiv tratați cu terapii țintă au ca efect o îmbunătățire a supraviețuirii. Totuși, mecanismele de rezistență se dezvoltă în mod uzual la pacienții tratați cu inhibitorii ALK disponibili actual. Pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv care dezvoltă rezistență la terapia de prima linie au nevoie de opțiuni suplimentare de tratament pentru a doua linie. Lorviqua a înregistrat o rată de răspuns semnificativă din punct de vedere clinic, durabilă, precum și supraviețuire fără progresie la pacienții tratați anterior cu un inhibitor ALK.

Cancerul pulmonar este cel mai frecvent tip de cancer din lume (excluzând cancerul de piele non-melanom). Incidența globală a cancerului pulmonar a fost estimată la 2,1 milioane de cazuri noi în 2018 și nu este mică. Cancerul pulmonar cu celule (NSCLC) domeniul 80-85% din toate cazurile de cancer pulmonar<sup>1</sup>. Alterări genetice, cum ar fi rearanjamentele ALK sunt de obicei găsite în 3-5% din toate cazurile de NSCLC. Pacienții cu ALK-rearanjat NSCLC au o vârstă medie de 50 de ani la diagnostic și, în cea mai mare parte, au antecedente de nefumat sau ușor.

Se estimează că metastazele SNC apar la 20-40% dintre pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv care sunt ALKTKI și nu au primit tratament (4).

Gena de fuziune ALK (EML4-ALK) este o țintă exclusiv tumorală, fiind un determinant direct al genezei tumorale. Fuziunea genică EML4-ALK este nouă în NSCLC, deși alterări ale ALK au fost identificate în limfoame anaplastice cu celule mari (5), tumori miofibroblastice inflamatorii (6) și neuroblastoame (7). Fuziunile ALK au fost identificate predominant în adenocarcinom (8), asociate cu pacienții mai tineri (9) și cu persoanele care nu au fumat niciodată sau cu fumătorii ocazionali (8). În acest moment, se estimează că până la 5% dintre tumorile NSCLC la nivel global sunt ALK-pozitive (10).

NSCLC avansat reprezintă o povară majoră. Simptomele afecțiunii cum sunt durerea, dispneea și tusea au un impact negativ semnificativ asupra calității vieții pacienților (11). Boala este asociată cu o pierdere semnificativă a productivității atât în cadrul pacienților, cât și a persoanelor care oferă îngrijire. Potențialele economisiri datorate reducerii în pierderea productivității au fost evaluate la pacienții fără progresia bolii care și-au reluat activitatea profesională; economisirea medie per pacient a variat de la 12.401 Euro în Spania după 1 an la 39.001 Euro în Franța după 1,5 ani (12). O revizuire a studiilor care au evaluat povara globală din punct de vedere economic descriu această afecțiune ca foarte costisitoare. Spitalizarea este un determinant financiar cheie al impactului economic al NSCLC, în special în stadiile finale de tratament înaintea decesului. Procentul costului total al îngrijirii care este atribuibil spitalizării variază de la 49% la 93%, în funcție de tipul de studiu (13). Pacienții cu NSCLC metastatic care



prezintă manifestare clinică progresivă determină costuri semnificativ mai ridicate decât pacienții care au manifestare clinică stabilă (14).

Pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv tratați cu terapii care nu au ca țintă ALK au ca efect rate scăzute de supraviețuire. Valoarea mediană a supraviețuirii generale la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv tratați cu chimioterapie a fost de aproximativ 12 luni (15) (16). Într-un studiu retrospectiv care a evaluat utilizarea și costul chimioterapiei de linia a doua, costurile per pacient lunare au fost progresiv mai crescute pentru pacienții care au primit a treia linie comparativ cu a doua linie comparativ cu prima linie (17). Un alt studiu care a evaluat utilizarea și costurile resurselor serviciilor de asistență medicală asociate cu efectele adverse determinate de chimioterapia la pacienții cu NSCLC în Germania, indica ca 80% dintre tipurile de chimioterapie au fost asociate cu efecte toxice de gradul 3 sau 4 (18). Lorlatinib este un inhibitor ALK de generația a III-a, indicat în tratamentul pacienților cu NSCLC avansat ALK-pozitiv. Medicamentul a demonstrat activitate in vitro împotriva formelor mutante multiple ale enzimei ALK, inclusiv unele mutații detectate în tumori în momentul progresiei bolii pe durata tratamentului cu alți inhibitori ALK (1).

Este singurul inhibitor ALK aprobat pentru terapia pacienților cărora li s-a administrat anterior un inhibitor ALK de generația a II-a.

Terapiile țintă au determinat rezultate îmbunătățite ale ratei de supraviețuire pentru pacienții cu cancer fără celule mici (NSCLC) avansat ALK-pozitiv; totuși, mecanismele de rezistență se dezvoltă în mod uzual la pacienții tratați cu inhibitorii ALK disponibili în prezent. Mutațiile ALK- rezistente, dintre care multe sunt dificil de tratat, sunt mai frecvente după tratamentul cu inhibitori ALK de generația a doua (19, 20). Pacienții a căror afecțiune progresează și care primesc un inhibitor ALK ca tratament ulterior au o rată de supraviețuire numeric mai bună decât cei care primesc ca și tratament ulterior un inhibitor non-ALK (de exemplu chimioterapie). Având în vedere ca nu există alte terapii țintă aprobate după progresia bolii pe tratament cu inhibitori de ALK de generația a doua, standardul actual de îngrijire este chimioterapia.

LORVIQUA a determinat o rată de răspuns semnificativă din punct de vedere clinic, un răspuns durabil și supraviețuire fără progresia bolii la pacienții cu NSCLC ALK-pozitiv tratați în prealabil cu un inhibitor de ALK, arată studiul clinic conceput pentru a investiga siguranța și eficiența. Rezultatele obiectivului primar se referă la procentul de pacienți cu un răspuns obiectiv general și intracranian, evaluat conform criteriilor din Registrul de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST, versiunea 1.1). Rezultatele obiectivelor secundare au fost durata răspunsului, supraviețuirea fără progresia bolii, controlul bolii, supraviețuirea globală, efecte adverse și efectele raportate de pacient. Rezultatele mai sus menționate au înregistrat:

O rată de răspuns obiectiv de 42,9% la pacienții tratați în prealabil cu un inhibitor de ALK de generația a doua;

O rată de răspuns intracranian obiectiv de 46,2%. Dintre pacienții cu cel puțin o leziune cerebrală măsurabilă la momentul inițial (n = 9), rata de răspuns obiectiv (ORR) a fost de 66,7% ;



Valoarea mediană a duratei de răspuns obiectiv este de 5.6 luni, în timp ce valoarea mediană a duratei de răspuns intracranian nu a fost atinsă la pacienții tratați în prealabil cu un inhibitor de ALK de generația a doua ;

Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii bazată pe o evaluare independentă a fost de 5,5 luni (95% Interval de Încredere, de la 2,9 la 8,2 luni);

Un control al bolii a fost realizat la 24 de săptămâni la majoritatea pacienților tratați în prealabil cu unul sau mai mulți inhibitori de ALK de generația a doua și la pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial. Rata de control a bolii a fost de 39,3% (95% ÎÎ, de la 21,5% la 59,4%). Pentru pacienții cu metastaze cerebrale la momentul inițial, rata de control a bolii intracraniene a fost de 46,2% (95% ÎÎ, de la 19,2% la 74,9%);

Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 21,1 luni, în timp ce probabilitatea supraviețuirii la 18 luni a fost de 61,6% (95% ÎÎ, de la 40,2% la 77,2%) la pacienții tratați în prealabil cu un inhibitor de ALK de generația a doua. Datele privind supraviețuirea generală rămân incipiente, din cauza faptului că 17 pacienți (66,7%) au fost cenzurați la momentul colectării datelor;

Efectele adverse au fost, în cea mai mare parte, ușoare sau moderate și tranzitorii. Din populația de 295 pacienți tratați cu doza de 100 mg/zi, la 281 (95.3%) s-au înregistrat efecte adverse de orice grad. Un total de 134 pacienți (45.4%) au avut efecte adverse încadrate în gradul 3 sau 4 și nu s-a raportat niciun pacient (0%) cu efecte adverse încadrate în gradul 5.

Înteruperea definitivă a tratamentului din cauza efectelor adverse a fost scăzută. Din totalul de 295 pacienți, tratamentul a fost definitiv întrerupt pentru 26 pacienți (8,8%), parțial întrerupt pentru 99 pacienți (33,6%) și s-a recomandat reducerea dozei pentru 69 pacienți (23,4%).

Lorviqua s-a demonstrat a fi un medicament tolerabil, efectele adverse putându-se gestiona prin reducerea dozei, întreruperea temporară și/sau administrarea terapiei medicale de susținere standard, după caz.

Lorviqua determină o îmbunătățire semnificativă a calității vieții, de până la 42.4%, precum și a funcționalității globale pentru pacienții diagnosticați cu NSCLC ALK+ tratați anterior cu un inhibitor ALK.

### **3.2. Nivel de compensare similar**

În prezent, DCI Lorlatinibum este menționat 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*, inclus în sublista C, la SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în *programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc*, P3: Programul național de oncologie, la poziția 161.





### 3.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform declarației solicitantului, medicamentul cu DC Loviqua „administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK,, este compensat în **22** state membre ale UE și Marea Britanie. Acestea sunt: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Croația, Republica Ceha, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

### 4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Lorlatinibum** „administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK, întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **adăugare** 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.

### 5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a medicamentul cu DCI Lorlatinibum pentru indicația: „**Loviqua administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK) a căror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK,,**

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Lorviqua 25 mg, 100 mg comprimate filmate, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220404154910/anx\\_154910\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220404154910/anx_154910_ro.pdf), accesat aprilie 2023;
2. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008** pentru aprobarea Listei 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. **ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021** pentru aprobarea protoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune



internaționale prevăzute 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, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

4. **European Medicines Agency. Loviqua EPAR** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lorviqua>, accesat aprilie 2023;

5. **Morris SW et al** „Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene,” Science, 1995 20 ianuarie;267(5196):316-7. doi: 10.1126/science.267.5196.316-b.

6. **Coffin CM, et al.**, „Inflammatory myofibroblastic tumor: comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression,” Am J Surg Pathol., 2007, pp. 31(4):509-20. PMID: 17414097 DOI: 10.1097/01.pas.0000213393.57322.c7

7. **Chen Y, și colab**, „Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma,” Nature, 2008, pp. 455(7215):971-4. PMID: 18923524 DOI: 10.1038/nature07399;

8. **Fu S, și colab.** „Clinicopathologic characteristics and therapeutic responses of Chinese patients with non-small cell lung cancer who harbor an anaplastic lymphoma kinase rearrangement”, Chin J Cancer. 2015. PMID: 26253541 DOI: 10.1186/s40880-015-0032-8;

9. **Rodig SJ și colab**, „Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma,” 2009, Clin Cancer Res. 2009 Aug 15;15(16):5216-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0802;

10. **M. J. Gerber DE**, „ALK inhibition for non-small cell lung cancer: from discovery to therapy in record time,” Celula canceroasă .2010 Dec 14;18(6):548-51. doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.033.

11. **Brown J, și colab**, „Assessment of quality of life in the supportive care setting of the Big Lung Trial in non-small-cell lung cancer,” J Clin Oncol.2005 Oct 20;23(30):7417-27. doi: 10.1200/JCO.2005.09.158.

12. **Stanisic S, și colab**, „Societal cost savings through bevacizumab-based treatment in non-small cell lung cancer,” Lung Cancer. 2010 Aug;69 Suppl 1:S24-30. doi: 10.1016/S0169-5002(10)70135-5.

13. **Molinier L, și colab**, „Cost of lung cancer: a methodological review,” Pharmacoeconomics, 2006;24(7):651-9. doi: 10.2165/00019053-200624070-00004.

14. **Fox KM et al**, „Metastatic non-small cell lung cancer: costs associated with disease progression,” 2008, Am J Manag Care, 2008 septembrie; 14(9):565-71.

15. **Lee JK et al** „Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer,” Comparative Study Cancer. 2012 Jul 15;118(14):3579-86. doi: 10.1002/cncr.26668.

16. **Shaw AT et al** „Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer,” Clin Cancer Res. 2011 Apr 15;17(8):2081-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1591.

17. **Ramsey SD et. al.**, „Second-line and third-line chemotherapy for lung cancer: use and cost,” Am J Manag Care. 2008 mai;14(5):297-306.

18. **Ihbe-Heffinger A. et. al.**, „The impact of chemotherapy-induced side effects on medical care usage and cost in German hospital care--an observational analysis on non-small-cell lung cancer patients,” Suport Care Cancer. 2013 iunie;21(6):1665-75. doi: 10.1007/s00520-012-1711-5.

19. **Fontana D et. al.**, „Activity of second-generation ALK inhibitors against crizotinib-resistant mutants in an NPM-ALK model compared to EML4-ALK,” Cancer Med . 2015 Jul;4(7):953-65. doi: 10.1002/cam4.413.

20. **Gainor JF, et al.**, „Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer,” Cancer Discov. 2016 Oct;6(10):1118-1133. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0596. Epub 2016 Jul 18.

32. **ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014** pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de



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

*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, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

*Raport finalizat la data de 02.05.2023*

**Coordonator DETM**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**

