



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LUSPATERCEPT

INDICAȚIE: *la adulți pentru tratamentul anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii*

Data depunerii dosarului

31.07.2023

Număr dosar

24092

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin includerea unui segment populațional**

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LUSPATERCEPT

1.2.1. DC: REBLOZYL 25 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.2.2. DC: REBLOZYL 75 mg pulbere pentru soluție injectabilă

1.3. Cod ATC: B03XA06

1.4. Data eliberării APP: 25.06.2020

1.5. Deținătorul de APP: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție injectabilă	
Concentrația	25 mg	75 mg
Calea de administrare	Administrare injectabilă	
Mărimea ambalajului	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil galben din PP x 0,5 ml de luspatercept	1 flac. de 3 ml din sticlă de tip I, cu capac detașabil portocaliu din PP x 1,5 ml de luspatercept

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408 din 19 iulie 2023, pentru REBLOZYL 25 mg și REBLOZYL 75 mg:

	REBLOZYL 25 mg	REBLOZYL 75 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	5812,00 lei	17294,25 Lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5812,00 lei	17294,25 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare pentru Reblozyl conform RCP (1):

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului								
Reblozyl este indicat la adulți pentru tratamentul anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii.	<p>Doza inițială recomandată de Reblozyl este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.</p> <p>Creșterea la următorul nivel al dozei pentru β-talasemie.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Doza actuală</th> <th>Doza crescută</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,6 mg/kg*</td> <td>0,8 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>0,8 mg/kg</td> <td>1 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>1 mg/kg</td> <td>1,25 mg/kg</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Se aplică numai pentru β-talasemia non-dependentă de transfuzii.</p>	Doza actuală	Doza crescută	0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg	0,8 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1,25 mg/kg	<p>Administrarea Reblozyl trebuie oprită dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor (pentru pacienții cu SMD sau β-talasemie dependentă de transfuzii) sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor (pentru pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii) după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.</p>
Doza actuală	Doza crescută									
0,6 mg/kg*	0,8 mg/kg									
0,8 mg/kg	1 mg/kg									
1 mg/kg	1,25 mg/kg									

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei, comparativ cu valoarea Hb la doza anterioară, doza de Reblozyl trebuie redusă cu un nivel. Dacă Hb este $\geq 11,5$ g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb față de valoarea Hb la doza anterioară (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după amânarea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,6 mg/kg pentru talasemie non-dependentă de transfuzii.

Dozele reduse în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă => Doza redusă

1,25 mg/kg => 1 mg/kg

1 mg/kg => 0,8 mg/kg

0,8 mg/kg => 0,6 mg/kg*

* Se aplică numai pentru β -talasemia non-dependentă de transfuzii.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru Reblozyl. Datele disponibile pentru pacienții cu β -talasemie cu vârsta ≥ 60 de ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] < 90 și ≥ 30 ml/min/1,73 m). Datele disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală moderată sunt limitate. Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m din cauza lipsei datelor clinice). S-a constatat că pacienții cu insuficiență renală la momentul inițial au o expunere mai mare. Prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru eventuale reacții adverse și ajustarea dozei trebuie gestionată în consecință.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pentru pacienții cu bilirubina totală (BIL) $>$ limita superioară a normalului (LSN) și/sau alanin-aminotransferaza (ALT) sau aspartat-aminotransferaza (AST) $< 3 \times$ LSN.

Nu se poate face nicio recomandare specifică privind doza pentru pacienții cu ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN sau leziune hepatică de Grad ≥ 3 clasificării CTCAE din cauza lipsei datelor.

Copii și adolescenți

Nu se justifică administrarea Reblozyl la copii și adolescenți pentru indicația de sindroame mielodisplazice sau la copii cu vârsta sub 6 ani în β -talasemie. Siguranța și eficacitatea administrării Reblozyl la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și mai puțin de 18 ani nu au fost încă stabilite în β -talasemie.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, cu ultima actualizare din data de 12.04.2023, medicamentul cu DCI Luspatercept este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, 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, **P3: Programul național de oncologie**, poziția 167. Tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și se poate administra și în regim de spitalizare de zi². De asemenea este cuprins și în **P6: Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare**



și sepsis sever, **P6.1: Hemofilie și talasemie la poziția 16**, pentru care tratamentul se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI LUSPATERCEPT aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este următorul³:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT^{*}

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

I. Indicația terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu anemie asociată β -talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)

III. Criterii de excludere

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*
- *Sarcina*

IV. Tratament

Doze:

Doza inițială recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg.

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este $\geq 11,5$ g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este $\leq 11,0$ g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos

Doza curentă	Reducerea dozei
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg



Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

Doze omise

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

Pacienți care prezintă pierderea răspunsului

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

Mod de administrare:

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente tromboembolice

La pacienții cu β -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE.

Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directe clinice curente la pacienții cu β -talasemie cu risc crescut.

Hipertensiune arterială

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.



Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

VI. Monitorizarea tratamentului

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Administrarea Luspatercept trebuie întreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

VIII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.

2. PRECIZARI DETM

Reprezentantul deținătorului de autorizației de punere pe piață Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda respectiv Bristol-Myers Squibb Marketing Services SRL, a solicitat evaluarea dosarului REBLOZYL, în acord cu prevederile Ordinului Nr. 861/2014, Anexa 11, Tabelul nr. 1 – „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”.

Adăugarea noului segment populațional în cadrul indicației compensate (*pacienții adulți cu anemie asociată cu beta-talasemie **non-dependentă de transfuzii***) este conformă indicației terapeutice actualizate aprobate de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), din data de 27.02.2023.

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/*inclusiunea 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 O 861/2014.

3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Adăugarea unui nou segment populațional pentru DCI LUSPATERCEPT la indicația compensată, răspunde unei nevoi medicale majore și neacoperite în prezent, pentru aceasta categorie de pacienți adulți cu anemiei asociată cu beta-talasemie, respectiv cei **non-dependenți de transfuzii**.

Beta talasemia este un grup de boli hematologice genetice. Acestea sunt forme de talasemie cauzate de reducerea sau absența sintezei lanțurilor de hemoglobină care rezultă în diverse simptome de la anemie severă la pacienți clinic asimptomatici.⁴

Incidența anuală globală este estimată la 1/100.000 în populația generală. Aceasta este mai prevalentă în populația mediteraneană, din Orientul Mijlociu, Asia Centrală și de Sud-est dar și în sub continentul indian⁵

Beta talasemia are loc din cauza funcționării defectuoase în subunitatea beta a hemoglobinei sau HBB. Severitatea acestei boli depinde de natura acestei mutații. Blocarea HBB duce în timp la scăderea sintezei de lanțurilor beta. Imposibilitatea corpului de a crea noi lanțuri beta duce la o producție insuficientă de HbA. Reducția de HbA disponibilă la nivel sistemic conduce la anemie microcitară. Datorită existenței anemiei microcitare pacienții cu beta talasemie au nevoie de transfuzii regulate pentru a contrabalansa blocajul în lanțurile beta.⁶

Transfuziile repetate duc la probleme de sănătate severe datorată surplusului de fier. Beta-talasemie non-dependență de transfuzii include o varietate de fenotipuri, care spre deosebire de pacienții cu beta-talasemie dependentă de transfuzii, nu au nevoie de transfuzii regulate de sânge pentru a supraviețui. Viața non-dependență de transfuzii nu este nici ea fără efecte adverse. Pacienții suferă de eritropoeză inefficientă și de hemoliză periferică, ambele markeri ale bolii, care mai departe duc la alte patologii cum ar fi hipersideremie și hipercoagulabilitate care conduc mai departe la un număr de comorbidități severe. De aceea este nevoie de o diagnosticare rapidă și eficientă a Beta-talasemie nondependență de transfuzii pentru a se asigura un management corespunzător al bolii.⁷

Singurul tratament medicamentos cu indicație în managementul anemie asociată cu beta-talasemie non-dependență de transfuzii este luspatercept.⁸

Luspatercept, un medicament de maturizare eritroidiană, este o proteină de fuziune recombinantă care se leagă de anumiți liganzi din superfamilia factorilor β de creștere transformatori (TGF- β). Prin legarea la liganzi endogeni specifici (de exemplu, GDF-11, activină B), luspatercept inhibă semnalizarea Smad2/3, ceea ce duce la maturizarea eritroidiană prin diferențierea precursorilor eritroidieni de stadiu tardiv (normoblaști) în măduva osoasă. Semnalizarea Smad2/3 este anormal de crescută în modelele de boală caracterizate prin eritropoeză inefficientă, adică SMD și β -talasemie, și în măduva osoasă a pacienților cu SMD¹.

Eficacitatea și siguranța luspatercept au fost evaluate într-un studiu multicentric de fază 2, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, denumit BEYOND (ACE-536-B-THAL-002), la pacienți adulți cu anemie asociată cu beta-talasemie nondependență de transfuzii (concentrație Hb \leq 10 g/dl). În total, 145 de pacienți adulți cărora li s-au administrat transfuzii eritrocitare (0-5 unități de eritrocite în perioada de 24 de săptămâni dinainte de



randomizare), cu o valoare a Hb la momentul inițial $\leq 10,0$ g/dl (definită ca fiind media a cel puțin 2 măsurători ale Hb la un interval de ≥ 1 săptămână în decurs de 4 săptămâni înainte de randomizare), au fost randomizați pentru a li se administra luspatercept (n=96) sau placebo (n=49) subcutanat, la interval de 3 săptămâni. Pacienții au fost stratificați la randomizare pe baza valorii Hb la momentul inițial și a scorului la domeniul săptămânal al oboselii/slăbiciunii (O/S) din cadrul rezultatelor raportate de pacient (RRP; RRP-NDT) cu privire la β -talasemia non-dependentă de transfuzii (NDT). A fost permisă titrarea dozei la 1,25 mg/kg. Doza putea fi amânată sau redusă în funcție de valoarea Hb. În general, la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept (n=51) și la 92% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (n=45) s-a crescut doza la 1,25 mg/kg în perioada de tratament de 48 de săptămâni. Dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept, 96% au fost expuși timp de 6 luni sau mai mult și 86% au fost expuși timp de 12 luni sau mai mult. În total, 89 (92,7%) dintre pacienții cărora li s-a administrat luspatercept și 35 (71,4%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au finalizat perioada de tratament de 48 de săptămâni. Toți pacienții au fost eligibili pentru a BSC, care a inclus transfuzii eritrocitare, agenți de chelare a fierului, utilizarea terapiei cu antibiotice, antivirale și antifungice și suport nutrițional, după cum a fost necesar.

Tratamentul concomitent pentru anemie cu transfuzii sanguine a fost permis, la discreția medicului, în caz de valori scăzute ale hemoglobinei, simptome asociate cu anemia (de exemplu, compromitere hemodinamică sau pulmonară care necesită tratament) sau comorbidități. Studiul a exclus pacienții cu Hb S/ β -talasemie sau alfa (α)-talasemie sau care prezentau insuficiențe majore ale organelor (boală hepatică, boală cardiacă, boală pulmonară, insuficiență renală), hepatită C sau B activă sau HIV. De asemenea, au fost excluși pacienții cu TVP sau accident vascular cerebral recente sau utilizare recentă a terapiei cu ESA, imunosupresoare sau hidroxiduri sau care urmau tratament cronic cu anticoagulante ori care aveau hipertensiune arterială necontrolată. Doar un număr limitat de pacienți cu comorbidități asociate cu anemia subiacentă, cum ar fi hipertensiunea pulmonară, bolile hepatice și renale și diabetul au fost incluși în studiu.

3.2. Nivel de compensare similar

În prezent, medicamentul cu DCI LUSPATERCEPT 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 în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, P3: *Programul național de oncologie*, poziția 167 și în P6: *Programul național de diagnostic și tratament pentru boli rare și sepsis sever*, P6.1: Hemofilie și talasemie la poziția 16.

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

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul DCI LUSPATERCEPT (DC REBLOZYL) este rambursat în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, pentru indicația actualizată conform RCP, după cum urmează: Austria, Belgia, Germania, și Olanda.

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI LUSPATERCEPT (DC REBLOZYL) cu indicația „*la adulți pentru tratamentul anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii*” **întreține criteriile de 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. 564/499/2021 prin completarea protocolului de prescriere a DCI LUSPATERCEPT cu includerea noului segment populațional conform RCP ului.

Referințe bibliografice

1. European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Reblozyl. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230227158509/anx_158509_ro.pdf, accesat noi. 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”, cu modificările și completările din data de 12.04.2023;
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. Galanello, Renzo; Origa, Raffaella (21 May 2010). "Beta-thalassemia". Orphanet J Rare Dis. 5: 11. doi:10.1186/1750-1172-5-11. PMC 2893117. PMID 20492708.
5. Langer AL. Beta-Thalassemia. 2000 Sep 28 [Updated 2023 Jul 20]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
6. Perkin, Ronald M.; Newton, Dale A.; Swift, James D. (2008). Pediatric Hospital Medicine: Textbook of Inpatient Management. Lippincott Williams & Wilkins. ISBN 9780781770323.
7. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalassemias. Haematologica. 2013 Jun;98(6):833-44.
8. Taher, Ali T.; Musallam, Khaled M.; Cappellini, M. Domenica (25 February 2021). "β-Thalassemias". New England Journal of Medicine. 384 (8): 727–743
9. 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



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

care beneficiază asigurării, 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, 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: 15.01.2023

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

