



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RILZABRUTINIBUM

INDICAȚIE: *WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente*

Data depunerii dosarului **26.03.2026**

Număr dosar **22535**

PUNCTAJ: 80 de puncte





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Rilzabrutinibum
1.2. DC: Wayrilz 400 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: încă nealocat
1.4. Data primei autorizări: 22 Decembrie 2025
1.5. Deținătorul de APP: Sanofi B.V., Nederland
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	400 mg
Calea de administrare	per os
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PVC-PCTFE/Al într-un ambalaj tip portofel x 56 (2 blist. tip portofel x 28) compr. film.

- 1.8. Preț conform Avizului eliberat de MS cu nr. 569101/08.04.2026, eliberat în baza notei AFR 6825/06.04.2026

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	87.058,29 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1.554,61 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Wayrilz

Doza recomandată este de 400 mg rilzabrutinib de două ori pe zi.

Doză omisă: Dacă este omisă o doză de rilzabrutinib, pacienții trebuie să administreze doza omisă cât mai curând posibil în aceeași zi, cu revenirea la schema de administrare uzuală în ziua următoare. Doza omisă și următoarea doză uzuală trebuie administrate la interval de peste 2 ore. Nu trebuie administrate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Întreruperea tratamentului: Tratamentul cu rilzabrutinib trebuie întrerupt după 12 săptămâni de tratament dacă numărul de trombocite nu a crescut la un nivel suficient pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥65 ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Rilzabrutinib nu a fost evaluat în studii clinice la pacienți cu insuficiență renală severă.



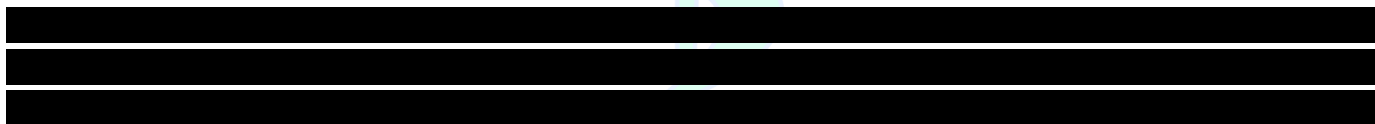
Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh). Rilzabrutinib nu a fost evaluat în studii clinice la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C Child-Pugh). Rilzabrutinib nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh) sau severă (Clasa C Child-Pugh).

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea rilzabrutinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu PTI nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare: Rilzabrutinib este pentru administrare pe cale orală. Comprimatele pot fi administrate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. La pacienții care prezintă simptome gastro-intestinale, administrarea rilzabrutinibului împreună cu alimente poate îmbunătăți tolerabilitatea. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi cu apă. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, sfărâmate sau mestecate pentru a asigura administrarea corectă a întregii doze.

Contraindicații Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1. din RCP.

Mecanism de acțiune: Tirozin kinaza Bruton (BTK) este o moleculă de semnalizare intracelulară a limfocitelor B și a celulelor sistemului imun înnăscut. În limfocitele B, semnalizarea BTK are ca rezultat supraviețuirea, proliferarea și maturarea acestora. În celulele sistemului imun înnăscut, BTK participă la căile inflamatorii care includ semnalizarea receptorilor toll-like, semnalizarea receptorului Fc gamma și activarea inflamazomului NLRP3. Rilzabrutinib este un inhibitor selectiv, covalent, reversibil al BTK, cu un timp de remanență adaptat la BTK pentru a reduce efectele în afara țintei. În PTI, rilzabrutinibul mediază efectul său terapeutic prin modulare multi-imună prin inhibarea activării limfocitelor B, întreruperea fagocitozei mediate de FcγR și o posibilă ameliorare a inflamației cronice asociate cu PTI.



PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Compania Sanofi România SRL reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Wayrilz, a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 22535/26.03.2026 aferent medicamentului cu DCI Rilzabrutinibum pentru indicația terapeutică: „*WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 5 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI DESPRE TROMBOCITOPENIA IMUNĂ

Trombocitopenia imună (PTI) este o boală autoimună rară dobândită a sângelui, studiile epidemiologice raportând o prevalență estimată la nivel mondial de 10-20 pacienți per 100.000 de persoane. Datele privind incidența raportate pentru PTI în Uniunea Europeană variază între 1,6 și 4,4 la 100.000. Există o incidență care crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă și egală pentru ambele sexe, cu excepția vârstei adulte mijlocii (30-60 de ani), când boala este diagnosticată mai frecvent la femei.

Majoritatea cazurilor (~80%) sunt încadrate ca afecțiuni primare, fără o cauză identificabilă, reflectând baza imună a afecțiunii. Etiologia PTI primară este multifactorială, implicând susceptibilitate genetică și factori declanșatori de mediu.

Mecanismele fiziopatologice ale PTI primare includ:

- anticorpi antiplachetari patologici
- megacariocitopoieză afectată
- distrugerea plachetelor mediată de celulele T.

Fiecare mecanism patologic joacă roluri variate la fiecare pacient.

PTI secundară reprezintă aproximativ 20% din diagnosticile de PTI. PTI secundară poate apărea în asocieri cu tulburări autoimune (LES) sau limfoproliferative (LLC), infecții, expuneri la medicamente (trombocitopenia indusă de heparină), vaccinări sau purpură post-transfuzională.

PTI este caracterizată în principal prin distrugerea plachetară mediată de autoanticorpi și afectarea producției de trombocite, ceea ce conduce la trombocitopenie (număr de trombocite din sângele periferic mai mic de 100.000/ μ L), un risc crescut de sângerare și tromboză, precum și o calitate a vieții diminuată, respectiv o mortalitate crescută.

Tabloul clinic nu este strict corelat cu nr. de trombocite și cuprinde fatigabilitatea, purpura, sângerarea, simptome cognitive. Evenimentele tromboembolice sunt manifestări obișnuite. Manifestările clinice variază în limite largi, de la pacienți asimptomatici, la pacienți care au drept singure manifestări hemoragii cutanate (peteșii, echimoze), până la pacienți cu hemoragii severe la nivelul mucoaselor (epistaxis, gingivoragii, hemoragii gastrointestinale) și rareori, pacienți cu hemoragii viscerale severe, amenințătoare de viață. Hemoragia intracraniană a fost de asemenea raportată la acești pacienți. Sângerarea și fatigabilitatea asociate cu PTI produc un impact negativ asupra calității vieții pacienților. Anxietatea este frecventă din cauza fricii de sângerare, pacienții având activități restricționate, iar tratamentul și monitorizarea determină o povară semnificativă.

Diagnosticul PTI este unul de excludere, atunci când istoricul medical, examenul fizic, hemoleucograma completă și examenul frotiului de sânge periferic nu sugerează altă etiologie pentru trombocitopenie. Examenul clinic poate să nu identifice nimic patologic, cu excepția semnelor de sângerare. Hemoleucograma periferică poate

evidenția trombocitopenie izolată și indici normali de celule roșii și leucocite. Dacă apare o sângerare semnificativă, poate exista anemie proporțională cu gradul de sângerare, cu posibil deficit de fier. Puncția-biopsie medulară permite diagnosticul etiologic al trombocitopeniei. Însă, examinarea măduvei osoase nu este efectuată în prezent în mod curent la pacienții cu tablouri tipice de PTI, fiind rezervată unor cazuri selectate, cum ar fi de exemplu pacienții care prezintă tablou atipic.

PTI este clasificată în funcție de durată ca fiind nou diagnosticată (<3 luni), persistentă (3-12 luni) și cronică (≥12 luni), ghidând prognosticul privind remisia, strategia de tratament și răspunsul la tratament.

La adulți, în lipsa unui tratament eficient, evoluția este în general cronică. 30-40% dintre pacienții cu PTI cronică rămân asimptomatici.

PTI asociază o rată (estimată) a hemoragiilor fatale de 0,02 și 0,04 cazuri per pacient adult/an și o mortalitate prezisă la 5 ani de 2,2% pentru pacienții cu vârstă sub 40 de ani, cu o creștere la 47,8% pentru pacienții cu vârstă peste 60 de ani. Pe baza unei analize sistematice a tuturor studiilor prospective privind PTI s-a estimat că sângerarea severă non-intracerebrală apare la o rată de 9,6% (ÎI 95% 4,1-17,1%).

Obiectivele tratamentului sunt reprezentate de prevenirea sângerărilor (prin creșterea numărului de trombocite al pacientului), promovarea remisiunii și optimizarea calității vieții pe termen lung.

Terapia standard pentru pacienții adulți cu PTI nou diagnosticată constă în corticosteroizi, cum ar fi dexametazona orală în doze mari sau prednisonul/prednisolonul oral, dar utilizarea lor prelungită trebuie evitată din cauza numărului de evenimente adverse asociate. Deși majoritatea pacienților răspund la terapia inițială cu corticosteroizi, răspunsurile nu sunt de obicei durabile, fiind asociate cu toxicități semnificative și au o rată scăzută de remisie durabilă.

Terapiile de primă linie includ imunoglobuline intravenoase și imunoglobulină anti-D.

Scopul principal al terapiei de linia a doua este de a obține o creștere susținută a numărului de trombocite, considerată hemostatică pentru fiecare pacient în parte. Modalitățile de tratament medical disponibile au mecanisme de acțiune destul de diferite și pot fi clasificate în:

- terapii care se administrează o singură dată (sau pentru o singură cură) și sunt destinate inducerii remisiunii pe termen lung (splenectomie, rituximab)
- terapii care necesită administrare continuă sau cronică (corticosteroizi, agenți imunosupresori [azatioprină, ciclosporină A, ciclofosamidă, micofenolat de mofetil] și agoniști ai receptorilor de trombopoietină (TPO) [romiplostim, eltrombopag, avatrombopag]).

Splenectomia este o opțiune eficientă de tratament, cu rate de remisie durabilă în afara tratamentului de 60-70%. Cu toate acestea, splenectomia ar putea fi asociată cu complicații pe termen scurt legate de intervenția chirurgicală, precum sunt infecțiile și tromboemboliile.

Deși rituximab (utilizat în afara indicațiilor aprobate) și agoniștii receptorilor de trombopoietină au demonstrat rate de răspuns inițiale de peste 60% în studiile clinice randomizate, procente mari de pacienți recidivează după o durată variabilă a tratamentului. În plus, infecțiile, tromboemboliile și alte efecte secundare severe au fost asociate cu tratamentele disponibile.

Fostamatinib, un inhibitor al tirozin kinazei împotriva tirozin kinazei splenice, este autorizat de către Comisia Europeană pentru pacienții cu PTI care sunt refractari la alte tratamente. Au fost raportate rate de răspuns durabil ajustate placebo de 15% cu fostamatinib administrat la pacienții cu PTI.

3. DESEMNAREA DE MEDICAMENT ORFAN PENTRU DCI RILZABRUTINIBUM

Prin decizia C(2020)3872 (final) din data de 4 iunie 2020 Comisia Europeană a desemnat „Rilzabrutinib” ca produs medicamentos orfan pentru următoarea indicație: Tratamentul trombocitopeniei imune (EU/3/20/2278).

Ulterior, la data de 10.02.2022, Comisia Europeană prin Decizia C(2022)954 (final) a aprobat transferul produsului medicamentos orfan „Rilzabrutinib” înregistrat în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/20/2278 deținut de Scendea (NL) B.V. către compania Genzyme Europe B.V..

La data de 06 noiembrie 2025 COMP a adoptat o poziție favorabilă menținerii statutului de orfan.

Exclusivitatea statutului de orfan pentru „Rilzabrutinib” în indicația „Tratamentul trombocitopeniei imune” (pe baza desemnării EU/3/20/2278) a început la data de 23 decembrie 2025 și va expira la data de 23 decembrie 2035.

La data de 22 decembrie 2025 prin decizia cu nr. C(2025) 9295 final Comisia Europeană a acordat autorizația de introducere pe piață în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului pentru medicamentul orfan de uz uman „WAYRILZ - Rilzabrutinib”.

4. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI RILZABRUTINIBUM ÎN TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI IMUNE LA PACIENȚII ADULȚI CARE SUNT REFRACTARI LA ALTE TRATAMENTE

Siguranța și eficacitatea rilzabrutinibului la pacienții adulți cu trombocitopenie imună primară persistentă sau cronică (PTI) au fost evaluate în studiul clinic LUNA 3, de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, constând din 24 de săptămâni de tratament în regim orb, urmat de o perioadă în regim deschis de 28 de săptămâni și o perioadă de extensie pe termen lung în ambele perioade, dintre care tuturor pacienților li s-a administrat rilzabrutinib.

În acest studiu au fost înrolați pacienți care nu au avut un răspuns susținut la imunoglobulină intravenoasă (IgIV/anti-D) sau la corticosteroid sau care au avut o intoleranță documentată sau un răspuns insuficient la la oricare dintre terapiile standard adecvate pentru PTI.

Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 la rilzabrutinib sau placebo, iar randomizarea a fost stratificată în funcție de splenectomia anterioară și severitatea trombocitopeniei.

Medicamentele administrate concomitent pentru PTI [corticosteroizi oral și/sau agonist al receptorilor trombopoietinei (TPO-RA)] au fost permise la doze stabile cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea studiului și pe toată durata administrării în regim dublu-orb a terapiei. A fost permisă terapia de urgență.

Numai pacienții care au răspuns în primele 12 săptămâni ale perioadei dublu-orb au putut continua tratamentul în regim dublu-orb până în Săptămâna 24 înainte de a intra în perioada cu regim deschis de administrare a tratamentului.

Persoanele care nu au răspuns au putut intra în perioada cu regim deschis de administrare a tratamentului în Săptămâna 13 sau au putut întrerupe participarea la studiu.

După finalizarea perioadei cu regim deschis de administrare a tratamentului, pacienții eligibili au putut continua perioada de extensie pe termen lung.

În studiul LUNA 3, 202 pacienți au fost randomizați și tratați, 133 în grupul cu rilzabrutinib și 69 în grupul cu placebo. La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 47 de ani (interval: 18 până la 80 de ani), 62,9% erau femei, 61,9% erau caucazieni și 31,7% asiatici.

Dintre cei 202 pacienți, 15,8% (rilzabrutinib) și 21,7% (placebo) aveau vârsta de 65 ani și peste, în timp ce 4,5% (rilzabrutinib) și 4,3% (placebo) aveau vârsta de 75 ani și peste.

La momentul inițial, majoritatea pacienților (92,6%) prezentau PTI cronică, cu un timp median de la diagnosticul de PTI de 7,69 ani (interval: 0,3, 52,2 ani) și 27,7% efectuaseră splenectomie.

Valoarea mediană a numărului de trombocite a fost de 15300/ μ l, iar 48% dintre pacienți au prezentat valori sub 15 000/ μ l.

Douăzeci și patru (11,9%) de pacienți au avut doar un tratament anterior și 178 (88,1%) de pacienți au avut $\geq$ 2 tratamente anterioare.

Numărul median de terapii anterioare, inclusiv splenectomie a fost de 4 (interval: 1 până la 15). Tratamentele anterioare pentru – PTI au variat, cele mai frecvente tratamente anterioare fiind corticosteroizi (95,5%), TPO-RA (68,8%), IgIV sau imunoglobuline anti-D (55,4%) și anticorp monoclonal anti-CD20/rituximab (35,1%). În plus, la momentul inițial, 65,8% dintre pacienți au primit atât corticosteroizi, cât și TPO-RA. Caracteristicile inițiale au fost, în general, similare în ambele grupuri.

În timpul perioadei cu regim dublu-orb, durata mediană a expunerii a fost de 98 de zile (interval: 22 până la 182) și de 84 de zile (interval: 17 până la 173) pentru grupul tratat cu rilzabrutinib și respectiv, grupul la care s-a administrat placebo.

Durata cumulată a expunerii la tratament a fost de 44,3 ani-participanți și 17,9 ani-participanți pentru grupul de tratament cu rilzabrutinib și, respectiv, grupul placebo. Toți pacienții tratați cu rilzabrutinib au primit 400 mg de

două ori pe zi. În plus, 39,8% dintre pacienți au primit rilzabrutinib fără corticosteroizi sau TPO-RA, 25,6% au primit rilzabrutinib și corticosteroizi, 18,8% au primit rilzabrutinib și TPO-RA și 15,8% au primit rilzabrutinib și atât corticosteroizi cât și TPO-RA.

În timpul primelor 12 săptămâni ale perioadei dublu-orb, 85 (63,9%) pacienți din grupul tratat cu rilzabrutinib și 22 (31,9%) pacienți din grupul placebo au răspuns la tratament prin creșterea numărului de trombocite ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ sau între $30\ 000/\mu\text{l}$ și $< 50\ 000/\mu\text{l}$ și dublu față de momentul inițial).

În rândul pacienților care au răspuns în timpul perioadei dublu-orb, timpul median până la obținerea răspunsului plachetar a fost de 15 zile pentru grupul tratat cu rilzabrutinib și respectiv, 50 de zile pentru grupul la care s-a administrat placebo.

Pacienții care au obținut un răspuns al numărului de trombocite până în săptămâna 13 au fost eligibili pentru a continua perioada dublu-orb.

41,4% și 79,7% dintre pacienții din grupurile tratate cu rilzabrutinib și respectiv, cu placebo, au întrerupt perioada dublu-orb din cauza neîndeplinirii criteriilor prestabilite de răspuns plachetar și/sau din cauza lipsei de răspuns conform evaluării investigatorului. Aceștia au fost considerați eșec la tratament în analiza criteriului final principal de evaluare.

În studiul LUNA 3, **criteriul final principal de evaluare** a fost răspunsul plachetar durabil. Un răspuns plachetar persistent a fost definit ca menținerea unui număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 8 din ultimele 12 săptămâni ale perioadei dublu-orb de 24 săptămâni în absența terapiei de salvare. Proporția de pacienți care au obținut un răspuns durabil a fost semnificativ mai mare în grupul cu rilzabrutinib (23,3%) comparativ cu grupul placebo (0%) în timpul perioadei dublu-orb.

Un procent numeric mai mare de pacienți care au primit rilzabrutinib concomitent cu corticosteroizi și/sau TPO-RA au prezentat un răspuns plachetar persistent (27,5%) în comparație cu cei care au luat rilzabrutinib în monoterapie (17%).

Criteriile secundare cheie de evaluare au inclus persistența răspunsului plachetar, debutul răspunsului clinic, utilizarea terapiei de urgență și rezultatele raportate de pacient legate de fatigabilitate și sângerare.

Tabelul nr. 1: Rezultatele studiului LUNA 3 în timpul perioadei DO de 24 săptămâni – Populația adultă ITT

Rezultatele studiului	Statistică	Rilzabrutinib 400 mg de două ori pe zi (N=133)	Placebo (N=69)
Răspuns plachetar persistent ¹	n (%)	31 (23,3)	0 (0)

	IÎ 95%	16,12, 30,49	0,00, 0,00
	Diferența de risc (IÎ 95%) față de placebo	23,1 (15,95; 30,31)	
	Valoarea p < 0,0001		
Număr de săptămâni cu răspuns plachetar			
≥50 000/μl sau între 30 000/μl și < 50 000/μl ²	LS4 Medie (ES)	7,18 (0,747)	0,72 (0,350)
	Diferența medie (ES) față de placebo	6,46 (0,782)	
	IÎ 95%	4,923, 7,990	
	Valoarea p < 0,0001		
≥ 30000/μl ³	Media LS (ES)	6,95 (0,749)	0,64 (0,337)
	Diferența medie (ES) față de placebo	6,31 (0,776)	
	IÎ 95%	4,787, 7,831	
	Valoarea p < 0,0001		
Timpul până la primul răspuns plachetar²	Numărul mediu de zile până la primul răspuns plachetar (IÎ 95%)	36 (22, 44)	NR ⁵
	Risc relativ (IÎ 95%) comparativ cu placebo	3,10 (1,948, 4,934)	
	Valoarea p < 0,0001		
Necesitatea terapiei de urgență	n (%)	44 (33,1)	40 (58)
	Numărul mediu de zile până la prima utilizare a terapiei de salvare (IÎ 95%)	NR ⁵	56 (36, NR ⁵)
	Risc relativ (IÎ 95%) comparativ cu placebo		
	Valoarea p = 0,0007		
Modificarea față de momentul inițial a scorului de sângerare în PTI (IBLS)⁷ în săptămâna 25	Media LS (ES)	-0,040 (0,0169)	0,047 (0,0226)
	Diferența medie (ES) față de placebo	-0,087 (0,0251)	
	IÎ 95%	-0,1358, -0,0373	
	Valoarea p = 0,0006		

¹ Definită ca proporția de participanți care pot atinge un număr de trombocite ≥ 50 000/μl pentru ≥ două treimi din cel puțin 8 măsurători săptămânale programate ale trombocitelor în timpul ultimelor 12 săptămâni ale perioadei de tratament orb de 24 de săptămâni în absența terapiei de salvare, cu condiția ca cel puțin 2 măsurători săptămânale programate ale trombocitelor să fie ≥ 50 000/μl în ultimele 6 săptămâni ale perioadei de tratament orb de 24 săptămâni. ² Număr de trombocite ≥ 50 000/μl sau între 30 000/μl și < 50 000/μl și cel puțin dublu față de valoarea inițială în absența terapiei de urgență. ³ Număr de trombocite ≥ 30 000/μl și cel puțin dublu față de valoarea inițială în absența terapiei de salvare. ⁴ LS: Cel mai mic pătrat. ⁵ NR: Nu s-a realizat. ⁶ Scala de Sângerare pentru PTI (IBLS) este un chestionar de evaluare a sângerării, cu scoruri cuprinse între 0 și 2, scorurile mai mari indicând o sângerare mai pronunțată; medie în toate zonele anatomice.

După perioada dublu-orb, 180 de pacienți au intrat în perioada cu regim deschis (115 pacienți din grupul cu rilzabrutinib și 65 de pacienți din grupul cu placebo în perioada dublu-orb cu o durată cumulativă a expunerii la tratament de 75,6 ani-pacient.

Dintre acești 180 de pacienți, 115 pacienți au finalizat 28 de săptămâni din perioada cu regim deschis. În perioada cu regim deschis, 14/65 (21,5%) pacienți din grupul cu placebo au obținut un răspuns persistent după ce au fost expuși la rilzabrutinib, iar 10/84 (11,9%) pacienți din grupul cu rilzabrutinib au obținut un răspuns persistent în pofida faptului că în timpul perioadei dublu-orb, nu au obținut un răspuns persistent.

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost: diaree (34,5%), greață (25,4%), cefalee (18,3%), COVID-19 (15,5%), dureri abdominale (15,8%), artralgie (11,3%) și rinofaringită (11,6%).



Cele mai frecvente evenimente adverse care au determinat întreruperea tratamentului cu rilzabrutinib, care au apărut fiecare la 2 pacienți (0,7%) au fost: diaree, greață, cefalee și pneumonie.

Descrierea anumitor evenimente adverse

În rândul pacienților expuși la rilzabrutinib, cele mai frecvente evenimente adverse de tip infecție au fost COVID-19 (15,5%) și rinofaringită (11,6%). Majoritatea infecțiilor au fost de gradul 1 sau 2 și s-au remis în decurs de 8 zile. Pentru cei care au prezentat un eveniment advers de tip infecție, timpul median până la debut a fost de 2,9 luni (interval: 1 zi; 41,7 luni).

În cadrul studiului LUNA-3 în regim dublu-orb, infecțiile de grad 2 sau mai mare au apărut la 17,3% și 14,5% în grupul tratat cu rilzabrutinib și respectiv, în grupul la care s-a administrat placebo. Infecțiile de grad 3 sau mai mare au apărut la 3,8% în grupul tratat cu rilzabrutinib și la niciunul în grupul la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului LUNA-3 în regim dublu-orb, evenimentele adverse grave de gradul 3 sau mai mare ale infecției au apărut la 2 (1,5%) pacienți din grupul tratat cu rilzabrutinib, inclusiv un caz letal de pneumonie cauzată de aspergiloză și COVID-19 și niciunul din grupul la care s-a administrat placebo.

În rândul pacienților expuși la rilzabrutinib, cele mai frecvente evenimente adverse gastrointestinale au fost diareea (34,5%), greața (25,4%) și durerea abdominală (15,8%). Majoritatea evenimentelor adverse gastrointestinale au fost de gradul 1 și s-au remis într-un interval de timp cu o durată mediană de 19 zile pentru greață, 12 zile pentru durere abdominală și aproximativ 7 zile pentru diaree. Pentru cei care au prezentat un eveniment advers gastrointestinal, timpul median până la debut pentru tulburările gastrointestinale a fost de 4 zile (interval: 1 zi; 12,7 luni).

La pacienții expuși la rilzabrutinib, erupțiile cutanate tranzitorii (inclusiv erupția cutanată maculopapulară, erupția cutanată papulară, erupția cutanată eritematoasă, erupția cutanată tranzitorie pruritică, eritem, eritemul nodos, urticaria) nu au fost grave. Toate au fost de gradul 1 sau 2. Pentru cei care au prezentat un eveniment advers de tip erupție cutanată tranzitorie, timpul median până la debut a fost de 3,4 luni (interval: 6 zile; 57,7 luni).

5. STATUTUL DE RAMBURSARE AL MEDICAMENTULUI CU DCI RILZABRUTINIBUM

Conform informațiilor furnizate de către companie, la data depunerii dosarului, medicamentul cu DCI Rilzabrutinibum nu este rambursat în niciunul dintre statele membre UE și nici în Marea Britanie pentru indicația:





„WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente”.

6. AUTORIZAREA DE FOLOSIRE ÎN TRATAMENTE DE ULTIMĂ INSTANȚĂ ÎN ROMÂNIA PENTRU MEDICAMENTUL EVALUAT PENTRU INDICAȚIA DEPUȘĂ

Autorizația de folosire a unui medicament în tratamente de ultimă instanță emisă de ANMDMR pentru medicamentul cu DCI Rilzabrutinibum menționează atât indicația aprobată de către Comisia Europeană cât și posologia autorizată la nivel european. Autorizația are nr. 143/2025 și a fost emisă ca urmare a cererii cu nr. de înregistrare 82157/18.11.2025. Autorizația a fost acordată pentru 3 pacienți, iar centrul clinic menționat în Autorizație este Institutul oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj Napoca. La data eliberării acestei autorizații programul de tratament de ultimă instanță al medicamentului Rilzabrutinib 400mg comprimate filmate are un grup de 3 pacienți dintre care 1 pacient a fost notificat pentru inițierea terapiei și 2 pacienți sunt potențial tratabili. Conform autorizației emise, eligibilitatea pacientului pentru program va fi asumată de medicul curant care solicită tratamentul. Această autorizație are valabilitatea de 6 luni de la data emiterii și poate fi reînnoită ulterior pentru încă 6 luni.

7. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completări - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteriu	Nr. de puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	10
TOTAL	80

8. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Rilzabrutinibum** cu indicația:
„WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la

alte tratamente,, îtrunește criteriile de includere necondiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Rilzabrutinibum** și indicația „WAYRILZ este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (PTI) la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente,,.

Raport finalizat în 29.07.2026

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
4. EPAR Wayrilz
5. EPAR Tavlesse
6. Rezumatul caracteristicilor produsului WAYRILZ
7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wayrilz>

Șef Serviciu SETS
Octavian MATEI