



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: PIRTOBRUTINIBUM

**INDICAȚIE:** *Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK*

Solicitare de evaluare a medicamentului Pirtobrutinibum ca terapie pentru segmentul de pacienți reprezentat de adulți cu leucemie limfocitară cronică recidivată sau refractară, tratați anterior cu un inhibitor BTK și un inhibitor BCL-2 (venetoclax), ca opțiune terapeutică în ultima linie de tratament

Data depunerii dosarului

17.11.2025

Număr dosar

81634

60 puncte

## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Pirtobrutinibum ▼  
1.2. DC: Jaypirca 100 mg comprimate filmate  
1.3. Cod ATC: L01EL05  
1.4. Data primei autorizări: 30 Octombrie 2023  
1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Nederland  
1.6. Tip DCI: nouă  
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

|                       |                                             |
|-----------------------|---------------------------------------------|
| Forma farmaceutică    | comprimat filmat                            |
| Concentrații          | 100 mg                                      |
| Calea de administrare | orală                                       |
| Mărimea ambalajului   | cutie blist. PCTFE/ PVC/Al x 28 compr. film |

- 1.8. Preț conform Ordinului MS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare

|                                                            |              |
|------------------------------------------------------------|--------------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj              | 22408,76 lei |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 800,31 lei   |

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

**Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK.**

Doza recomandată este de 200 mg de pirtobrutinib o dată pe zi (QD).

Doza de Jaypirca trebuie întreruptă până la revenirea la gradul 1 sau la valoarea inițială atunci când pacientul prezintă următoarea reacție adversă:

- Neutropenie de gradul 3 cu febră și/sau infecție
- Neutropenie de gradul 4 cu durată  $\geq 7$  zile
- Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare
- Trombocitopenie de gradul 4
- Toxicitate non-hematologică de gradul 3 sau 4.

**Limfocitoza asimptomatică nu este considerată reacție adversă, iar pacienții care prezintă acest eveniment trebuie să continue administrarea Jaypirca.**

**Durata tratamentului:** Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

### ▼ Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

**Doze omise:** Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la omiterea dozei de către pacient, pacientul trebuie instruit să administreze următoarea doză la ora programată; nu trebuie administrată o doză suplimentară. Dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară; se va continua tratamentul cu următoarea doză programată.

#### **Categorii speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de vârstă.

**Insuficiență renală:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date provenite de la pacienții dializați.

**Insuficiență hepatică:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

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

**Mod de administrare:** Jaypirca este indicat pentru administrare pe cale orală. Comprimatul trebuie înghițit întreg, cu un pahar cu apă, pentru asigurarea unei acțiuni consecvente (pacienții nu trebuie să mestece, zdrobească sau divizeze comprimatul înainte de înghițire) și poate fi administrat împreună cu sau fără alimente. Pacienții trebuie să administreze dozele la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

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

#### **Mecanism de acțiune**

Pirtobrutinib este un inhibitor non-covalent reversibil al BTK. BTK este o proteină de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (B-cell antigen receptor, BCR) și a căilor receptorilor citokinici. La nivelul celulelor B, semnalizarea BTK determină activarea căilor necesare pentru proliferarea, traficul, chemotaxia și adeziunea celulelor B. Pirtobrutinib se leagă atât de BTK de tip sălbatic, precum și de BTK cu mutații C481 care conduc la inhibarea activității kinazei BTK.

#### **Data expirării brevetului**

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Pirtobrutinibum, data expirării brevetului pentru Jaypirca este 16 decembrie 2036.

#### **PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania Eli Lilly România SRL a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 81634/17.11.2025 aferent medicamentului cu DCI Pirtobrutinibum și DC Jaypirca 100 mg comprimate filmate **pentru un segment din indicația terapeutică autorizată:** „*în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 7 din Ordinul MS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare- „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,*”. **Segmentul de pacienți este reprezentat de pacienți cu leucemie limfocitară cronică recidivată sau refractară, tratați anterior cu un inhibitor BTK și un inhibitor BCL-2 (venetoclax), ca terapie de ultimă linie.**

## 2. GENERALITĂȚI DESPRE LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cel mai frecvent tip de leucemie la adulți, fiind caracterizată prin proliferarea clonală și acumularea în sânge, măduvă osoasă, ganglioni limfatici și splină a unui număr mare de limfocite B mici, mature care exprimă CD5+ și nu exprimă CD10. La nivel global, LLC reprezintă aproximativ 25%-30% din totalul cazurilor de leucemie. Datele epidemiologice din 2021 au raportat peste 100.000 de cazuri noi și peste 40.000 de decese la nivel mondial. Cele mai multe cazuri noi de LLC au fost raportate în rândul populației vârstnice și mai frecvent la bărbați, aceștia prezentând rate de incidență și mortalitate mai mari în comparație cu femeile. Frecvent diagnosticată la persoane între 50 și 70 ani, cu vârsta medie la diagnostic de 72 ani, LLC este extrem de rară sub vârsta de 30 ani, cu 10% dintre cazuri până în vârsta de 55 ani și o creștere progresivă după vârsta de 70 ani, exponențială după vârsta de 80 ani. Incidența bolii este în Europa de 4,2 la 100.000/an și crește la > 30 la 100.000/an la vârsta de > 80 ani. Incidența LLC variază semnificativ în funcție de regiunile geografice și grupurile etnice, cu rate mai mari observate la populațiile de rasă albă din America de Nord și Europa, cu rate mai mici la populațiile asiatice.

Conform bazei de date Global Burden of Disease (GBD), în perioada cuprinsă între 1990 și până în 2021, incidența globală și mortalitatea pentru LLC au scăzut, în timp ce prevalența a crescut.

Pentru diagnosticul LLC se utilizează criteriile ESMO 2016, care au la bază recomandările IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia). Dintre criteriile care se utilizează pentru diagnosticul LLC amintim:

- limfocitoză monoclonală cu celule B  $> 5 \times 10^9 / L$  ( $5.000/mm^3$ ), pe o durată de cel puțin 3 luni, confirmată prin citometrie în flux cu celulele LLC circulante cu imunofenotip specific: CD5+, CD19+, CD20+ slab, CD23+, slg slab, CD43+, CD79b slab, CD200+.
- frotiul de sânge periferic cu limfocite mici, mature, cu citoplasmă puțină, bazofilă, omogenă și nucleu dens, regulat, tahicromatic, cu cromatină condensată, fără nucleoli vizibili și cromatină parțial agregată.

Sunt descrise următoarele variante de LLC:

- LLC clasic care prezintă până în 10% prolimfocite,
- LLC atipic care prezintă 11–54% prolimfocite.

Progresia LLC este de obicei lentă, dar heterogenitatea sa este semnificativă. Unii pacienți pot prezenta o progresie rapidă a bolii și au un prognostic rezervat. De multe ori LLC are evoluție indolentă, astfel încât o parte dintre pacienți nu necesită terapie, o parte au nevoie de inițierea terapiei la un moment dat în timpul monitorizării, iar o altă parte dintre pacienți necesită tratament, începând de la diagnostic.

Majoritatea pacienților (70%-80%) nu necesită tratament pentru LLC la momentul diagnosticării, iar timpul până la primul tratament variază de la luni la decenii, în funcție de caracteristicile clinice și moleculare ale bolii. Selecția terapiei și a secvenței de tratament este ghidată de factori clinici, markeri prognostici biologici și genomici identificați la momentul diagnosticării și tipurile de terapii primite anterior.

Inițierea tratamentului se face în momentul în care există indicații de boală activă [I, A] conform recomandărilor iwCLL 2018:

- apariția simptomelor B (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne, fatigabilitate extremă)
- complicații datorate creșterii adenopatiilor > 10 cm sau hepato/splenomegaliei > 6 cm sub rebordul costal

- scăderea nivelului hemoglobinei (Hb) sau trombocitelor în sângele periferic prin infiltrare medulară
- timpul de dublare a numărului de limfocite < 6 luni sau progresie > 50% în 2 luni (numai la pacienții cu > 30.000 limfocite/ $\mu$ l)
- citopenii nonimune sau anemie autoimună și/sau trombocitopenie cu răspuns slab la terapiile convenționale
- determinare extranodală simptomatică sau funcțională.

Creșterea numărului de limfocite în afara altor criterii de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului.

Prezența del 17p / mutației TP53 fără alte condiții de progresie nu reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului.

Perspectivile asupra dependenței biologice a LLC de semnalizarea receptorilor celulelor B, precum și de mecanismul anti-apoptotic, au condus la dezvoltarea cu succes a mai multor terapii țintite noi. Noile tratamente țintite care inhibă BTK, precum ibrutinib, zanubrutinib și acalabrutinib, sau inhibitorul Bcl-2 (venetoclax) au determinat îmbunătățirea substanțială a prognosticului pacienților cu LLC. Aceste terapii au devenit pilonii terapiei inițiale, cu sau fără un anticorp anti-CD20, pentru pacienții netratați anterior. Decizia privind tratamentul trebuie să includă o evaluare a statusului IGHV, del(17p) sau TP53 și este dependentă de factori precum vârsta pacientului, terapia concomitentă, comorbiditățile existente, preferințele, disponibilitatea medicamentelor și potențialul de aderență la tratament.

Pentru pacienții fără mutația del(17p) sau TP53, schemele terapeutice pe bază de inhibitori BTK și/sau venetoclax sunt incluse și în ghidul NCCN (versiunea 3.2023) ca fiind opțiuni de tratament preferate. Aceleași scheme terapeutice sunt recomandate și la pacienții cu mutația del(17p) sau TP53. Însă, nu toți pacienții pot primi venetoclax din cauza comorbidităților sau a barierelor logistice. În analizele datelor din lumea reală care au fost efectuate, aproximativ 80% dintre pacienți nu au primit un inhibitor Bcl 2 (cu sau fără alți agenți) după tratamentul cu un inhibitor BTK. Principalele provocări asociate cu venetoclax includ riscul de mielosupresie (în special la pacienții care au primit anterior chimioimunoterapie), riscul de sindrom de liză tumorală și consecințele acestuia, inclusiv insuficiența renală, necesitatea unor scheme de dozare complexe, inclusiv o perioadă de creștere treptată a dozelor tratamentului, precum și monitorizarea intensă și uneori spitalizarea pentru administrarea acestui regim.

Pentru LLC recidivantă/refractară selectarea celui mai potrivit regim de tratament trebuie să se bazeze pe considerații similare, ca cele pentru terapia de primă linie. Tipul de terapie anterioară de primă linie, durata remisiunii și rezistența dobândită la tratament sunt, de asemenea, factori importanți care trebuie luați în considerare.

Acalabrutinib, ibrutinib și venetoclax cu sau fără rituximab sunt aprobate pentru tratamentul LLC recidivantă/refractară pe baza rezultatelor studiilor randomizate de fază 3 (studiile ASCEND, RESONATE și MURANO) și sunt incluse în ghidul NCCN (versiunea 3.2023) ca opțiuni de tratament preferate atât pentru pacienții cu, cât și fără del(17p) sau mutația TP53.

Idelalisib sau duvalisib cu sau fără rituximab au demonstrat existența unui beneficiu privind supraviețuirea fără progresie a bolii, într-un studiu randomizat de fază 3 pentru pacienți cu LLC recidivantă/refractară și sunt enumerate în ghidurile NCCN ca alte scheme terapeutice recomandate, indiferent de vârsta pacientului, comorbidități și statusul mutației del(17p) sau TP53.

Asocierea dintre fludarabină, ciclofosamidă și rituximab (FCR) sau Bendamustină și Rituximab (BendaR) ± ibrutinib sunt opțiuni terapeutice care pot fi luate în considerare pentru pacienții cu boală recidivantă/refractară.

Însă în pofida progreselor majore în tratament, LLC rămâne incurabilă.

### **3. EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI CU DCI PIRTOBRUTINIBUM ÎN TRATAMENTUL LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE RECIDIVATĂ SAU REFRACTARĂ, LA PACIENȚI ADULȚI TRATAȚI ANTERIOR CU UN INHIBITOR BTK**

Eficacitatea Jaypirca la pacienții cu LLC pretrată cu inhibitori BTK a fost evaluată într-un studiu randomizat, multicentric, internațional, deschis, controlat activ (studiul BRUIN CLL-321, denumit și studiul 20020). Acesta a înrolat 238 de pacienți cu LLC/SLL care au fost tratați anterior cu un inhibitor BTK.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie Jaypirca administrat pe cale orală, o dată pe zi în doză de 200 mg până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, fie la alegerea investigatorului:

- idelalisib asociat cu rituximab (IR): Idelalisib 150 mg pe cale orală de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, în asociere cu 8 perfuzii ale unui medicament cu rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$  intravenos în ziua 1 a ciclului 1, urmate de  $500 \text{ mg/m}^2$  la fiecare 2 săptămâni pentru 4 doze și apoi la fiecare 4 săptămâni pentru 3 doze), cu o durată a ciclului de 28 de zile.

- bendamustină asociat cu rituximab (BR): Bendamustină  $70 \text{ mg/m}^2$  intravenos (zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu de 28 de zile), în asociere cu un medicament cu rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$  intravenos în ziua 1 a ciclului 1, apoi  $500 \text{ mg/m}^2$  în ziua 1 a ciclurilor ulterioare), timp de până la 6 cicluri.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de deleție 17p (da/nu) și primirea tratamentului anterior cu venetoclax (da/nu). Din totalul de 238 de pacienți, 119 au fost repartizați pentru monoterapie cu Jaypirca, 82 pentru IR și 37 pentru BR. După confirmarea progresiei bolii, pacienții randomizați pentru IR sau BR au avut opțiunea de a trece la monoterapia cu Jaypirca.

Caracteristicile inițiale au fost similare între brațele de tratament. În general, vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval: 42 până la 90 de ani), 70% au fost bărbați și 81% au fost de rasă caucaziană. Statusul de performanță ECOG inițial a fost de 0 sau 1 la 93% dintre pacienți și 44% dintre pacienți au avut boala Rai stadiul III sau IV. Dintre pacienții cu testare centrală disponibilă, 57% (101 din 176 pacienți) au avut deleție 17p și/sau mutație TP53, 86% (164 din 190 pacienți) au avut IGHV fără mutație și 65% (97 din 149) au avut cariotip complex.

Pacienții au primit un număr median de 3 linii anterioare de tratament (interval: 1 până la 13), 57% având cel puțin 3 terapii anterioare și 51% având anterior tratament cu inhibitori BCL2.

Cei mai frecvenți inhibitori BTK administrați anterior au fost ibrutinib (87%), acalabrutinib (16 %) și zanubrutinib (7%). 70% dintre pacienți au întrerupt tratamentul cu cel mai recent inhibitor BTK pentru boală refractară sau progresivă, 15% pentru toxicitate și 15% pentru alte motive.

Eficacitatea s-a bazat pe supraviețuirea fără progresie (PFS) a pirtobrutinib în monoterapie versus brațul la alegerea investigatorului, evaluat de un Comitet de Revizuire Independent (CRI). Studiul și-a atins obiectivul



principal la momentul prespecificat al analizei finale pentru PFS evaluat de CRI (data limită a datelor 29 august 2023).

La o analiză actualizată (data limită a datelor 29 august 2024) cu o urmărire mediană de 19,4 luni (interval 0,03 până la 33,3 luni) pentru pirtobrutinib și 17,7 luni (interval 0,03 până la 27,9 luni) pentru brațul la alegerea investigatorului, s-a observat o îmbunătățire a SFP evaluată de CRI cu pirtobrutinib comparativ cu brațul la alegerea investigatorului, în concordanță cu analiza primară.

Au fost observate rezultate semnificative clinic ale eficacității în favoarea pirtobrutinib în subgrupuri importante, inclusiv la pacienții care au întrerupt tratamentul anterior cu inhibitori BTK din cauza intoleranței sau progresiei și indiferent de numărul și tipul de terapii anterioare.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 3. Curba Kaplan-Meier pentru SFP este prezentată în Figura 1.

**Tabel nr. 1 : Studiu 20020- rezultate de eficacitate conform CRI la pacienții cu LLC tratați anterior cu un inhibitor BTK – populația ITT -**

|                                           | Pirtobrutinib 200 mg o dată pe zi (N = 119) | Alegerea investigatorului Idelalisib plus Rituximab sau Bendamustine plus Rituximab (N = 119) |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Supraviețuire fără progresie <sup>a</sup> |                                             |                                                                                               |
| Număr de evenimente, n                    | 74 (62 %)                                   | 79 (66 %)                                                                                     |
| Progresia bolii                           | 60 (50 %)                                   | 66 (55 %)                                                                                     |
| Deces                                     | 14 (12 %)                                   | 13 (11 %)                                                                                     |
| PFS median (ÎI 95 %), luni <sup>b</sup>   | 14,0 (11,2, 16,6)                           | 8,7 (8,1, 10,4)                                                                               |
| Indice de risc (ÎI 95 %) <sup>c</sup>     | 0,54 (0,39, 0,75)                           |                                                                                               |
| Valoarea-p <sup>d</sup>                   | 0,0002                                      |                                                                                               |

ÎI, interval de încredere, HR, indice de risc (hazard ratio)

Data limită a datelor: 29 August 2024

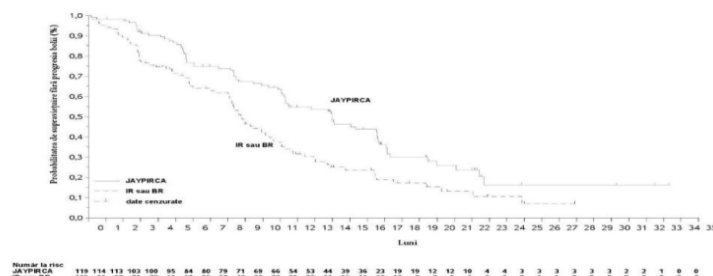
<sup>a</sup> Eficacitatea a fost evaluată folosind ghidurile Workshopului Internațional pentru Leucemia Limfocitară Cronică (iwCLL) din 2018 (2018 International Workshop for Chronic Lymphocytic Leukemia)

<sup>b</sup> Pe baza estimării Kaplan-Meier.

<sup>c</sup> Pe baza modelului stratificat al riscurilor proporționale Cox.

<sup>d</sup> Valoarea nominală p, pe 2 fețe, bazată pe testul stratificat log-rank

**Figura 1: Curba Kaplan-Meier a PFS evaluată de IRC la pacienții cu LLC tratați anterior cu un inhibitor BTK în studiul 20020**



Perioada de urmărire a supraviețuirii globale în valoare mediană a fost de 20,4 luni pentru pirtobrutinib și de 19,2 luni în brațul cu terapie la alegerea investigatorului. 38 dintre pacienți (32,0%) din brațul cu pirtobrutinib și 32 de pacienți (27,0%) din brațul cu terapie la alegerea investigatorului au decedat.

Supraviețuirea globală în valoare mediană în brațul cu pirtobrutinib a fost de 29,7 luni (ÎÎ 95%: 27,1, NE), respectiv valoarea nu a fost atinsă în brațul ales de investigator. HR a fost de 1,090 (ÎÎ 95%: 0,679, 1,749;  $p = 0,7202$ ).

Analiza supraviețuirii globale trebuie interpretată cu precauție în cazul unui număr de 50 pacienți din cei 119, care au trecut de la brațul ales de investigator la pirtobrutinib.

#### Rezumatul profilului de siguranță descris în RCP Jaypirca

Cele mai frecvente reacții adverse, indiferent de grad, sunt: neutropenia (27,7 %), fatigabilitatea (26,2 %), diareea (23,8 %), anemia (20,7%), erupția cutanată (18,4 %) și contuzia (17,8 %). Cele mai frecvente reacții adverse severe (grad  $\geq 3$ ) sunt: neutropenia (23,9 %), anemia (11,2 %), trombocitopenia (9,7 %) și pneumonia (9,0%).

Frecvența cazurilor de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse este de 4,2 %, iar frecvența reducerilor dozei din cauza reacțiilor adverse este de 4,8 %. Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat reducerea dozei sunt neutropenia (2,5 %), erupția cutanată (0,6 %), diareea (0,4%), fatigabilitatea (0,4 %) și trombocitopenia (0,4 %).

Cele mai frecvente reacții adverse (raportate la mai mult de 2 pacienți) care au determinat întreruperea administrării dozelor sunt neutropenia (1,0 %), anemia (1,0%), pneumonia (0,9%), trombocitopenia (0,7%) și erupția cutanată (0,4 %).

Reacții adverse grave în asociere cu administrarea Jaypirca au apărut la 19,4 % dintre pacienți și cele mai frecvente reacții adverse grave (apărute la  $\geq 1$  % dintre pacienți) au fost pneumonia (8,0 %), neutropenia (3,2 %), anemia (2,6 %), fibrilația atrială/flutter atrial (1,3 %) și infecția la nivelul tractului urinar (1,0 %).

Reacțiile adverse letale au fost observate la 0,4 % dintre pacienți (3 pacienți) în cazul pneumoniei și la 0,3 % dintre pacienți (2 pacienți) în cazul hemoragiei și la 0,1 % dintre pacienți (1 pacient) în cazul infecției la nivelul tractului urinar.

#### **4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI DE TRATAMENT AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE HEMATOLOGIE**

Conform prevederilor ghidului Societății Române de Hematologie din 2025, tratamentul pentru LLC **refractor sau cu recădere** se reinițiază doar la pacienții cu boală simptomatică.

Cei mai mulți pacienți primesc tratament intermitent urmat de perioade de remisiune sau boală stabilă, care sunt de regulă de fiecare dată mai scurte după fiecare regim terapeutic, astfel că mulți pacienți dobândesc rezistență la tratament.

La fiecare recădere se testează del 17p / mutația TP53, dacă nu a fost prezentă anterior.

Pentru pacienții cu **boală refractară sau recădere precoce** (sub 12–24 luni la monoterapie sau sub 24–36 luni sub imunochimioterapie) se recomandă una dintre opțiunile terapeutice:

- înrolarea într-un studiu clinic



• **terapie continuă cu una dintre următoarele opțiuni:**

- inhibitor bruton-tirozinkinază (BTK) – monoterapie cu ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib până la progresie sau intoleranță;
- venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B];
- idelalisib + rituximab la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BTK, dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B];
- **pirtobrutinib în caz de rezistență la inhibitorii de brutonkinază covalenți.**

• **terapie cu durată limitată cu una dintre următoarele opțiuni:**

- venetoclax + rituximab (6 luni) timp de 2 ani
- venetoclax 12 luni + obinutuzumab 6 luni
- ibrutinib 15 luni + venetoclax 12 luni
- altă imunochimioterapie de tip FCR-lite sau BR 6 cicluri poate fi aleasă la pacienții eligibili și dacă nu este prezentă del 17p / mutația TP53 și nu a avut chimioterapie anterior.

**Se recomandă tratamentul cu inhibitor BCL2 (venetoclax) după recădere la inhibitor BTK (ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib).**

Se poate face consolidarea răspunsului cu allo-transplant de celule stem la pacienți eligibili. [V, B]. Pentru pacienții cu **boală recăzută tardiv** (peste 12–24 luni sub monoterapie sau peste 24–36 luni sub imunochimioterapie) se recomandă:

- înrolarea într-un studiu clinic
- se repetă primul regim terapeutic (nu chimioterapie) sau se schimbă terapia

- **terapie continuă cu una dintre următoarele opțiuni:**

- inhibitor bruton-tirozinkinază (BTK) – monoterapie cu ibrutinib sau acalabrutinib sau zanubrutinib până la progresie sau intoleranță
- venetoclax monoterapie până la progresie sau intoleranță la pacienții care nu sunt adecvați pentru terapia cu inhibitor BTK [III, B]
- idelalisib + rituximab la pacienții care nu sunt adecvați pentru inhibitorii BTK dacă se administrează profilaxia antiinfecțioasă și se iau măsuri pentru prevenirea infecției [III, B]
- pirtobrutinib în caz de rezistență la inhibitorii de bruton-kinază covalenți.

- **terapie cu durată limitată cu una dintre următoarele opțiuni:**

- venetoclax + rituximab (6 luni) timp de 2 ani
- venetoclax 12 luni + obinutuzumab 6 luni
- ibrutinib 15 luni + venetoclax 12 luni
- FCR sau BR 6 cicluri, la pacienții considerați eligibili și fără del 17p / mutație TP53 [III, B].

După recăderea la venetoclax, ibrutinibul este superior, iar după recăderea la ibrutinib, venetoclaxul este superior idelalisibului sau chimioimunoterapiei.

Alte regimuri terapeutice recomandate sunt:

- alemtuzumab + rituximab [2, A]

- clorambucil + anti-CD20 [2, A]
- HDMP + rituximab [2, A]
- lenalidomidă + rituximab [2, A]

## **5. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE (prezentate cu titlu informativ)**

### **5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)**

Comisia pentru Transparență, prin avizul adoptat la data de 10 septembrie 2025, a acordat un **beneficiu terapeutic moderat** pentru medicamentul cu DCI Pirtobrutinibum și DC Jaypirca 100 mg (comprimat filmat) ca **terapie de primă recomandare cu intenție curativă, raportată la terapiile disponibile pacienților cu LLC refractară la inhibitorii BTK și BCL2** având în vedere indicația terapeutică recomandată de solicitant pentru a fi evaluată în vederea rambursării și reprezentată de: „*monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică recidivantă și refractară care au fost tratați anterior cu un inhibitor BTK și venetoclax (dublu refractar)*”.

Comisia pentru Transparență a luat această decizie ținând cont de următoarele elemente:

- rezultatele semnificative statistic privind criteriul de evaluare principal, supraviețuirea fără progresia bolii, cu un RR stratificat = 0,583; ÎI 95% [0,38; 0,89];  $p=0,0105$ ;
- absența unei diferențe semnificative statistic între pirtobrutinib și asocierile IdelaR sau BendaR în ceea ce privește supraviețuirea generală;
- proporția similară de evenimente adverse grave (47,4%) comparativ cu asocierile IdelaR sau BendaR (46,8%), în pofida unei proporții mai mici de evenimente adverse de gradul  $\geq 3$  (57,7% vs 73,4%);
- numărul mai mare de decese în grupul cu pirtobrutinib decât cel observat în grupul IdelaR sau BendaR (32% față de 27%) în populația ITT și la pacienții cu expunere dublă (iBTK, venetoclax) (43% față de 31%).

O altă concluzie a Comisiei pentru Transparență a fost că tehnologia Jaypirca nu va produce probabil niciun impact suplimentar asupra sănătății publice, datorită următoarelor aspecte:

- severitatea LLC, care pune viața în pericol și incidența acesteia;
- nevoia medicală insuficient satisfăcută;
- răspunsul parțial la nevoia identificată, luând în considerare:
  - un impact suplimentar așteptat, bazat pe rezultatele studiului clinic randomizat, controlat, deschis, BRUIN-20020, care a demonstrat superioritatea pirtobrutinibului față de asocierile idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, dar luând în considerare:
    - lipsa unui impact demonstrat asupra supraviețuirii generale;
    - relevanța discutabilă a comparatorilor utilizați;
  - lipsa unui impact demonstrat asupra calității vieții;
  - lipsa unui impact demonstrat asupra îngrijirii medicale, deși administrarea orală a produsului Jaypirca poate reprezenta un avantaj în comparație cu comparatorii relevanți clinic.

Raportat la beneficiul suplimentar asociat tehnologiei Jaypirca, comparativ cu asocierile bendamustină + rituximab și idelalisib + rituximab, Comisia pentru Transparență a considerat că tehnologia evaluată nu asigură o îmbunătățire suplimentară a beneficiului real, fiind încadrată la ASMR V. Această concluzie a avut la bază următoarele aspecte:

- superioritatea demonstrată pentru Jaypirca comparativ cu asocierile idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (criteriu final principal; RR stratificat = 0,583; ÎI 95% [0,38; 0,89];  $p=0,0105$ ), evidențiată în studiul BRUIN 20020 cu o urmărire mediană de 8,3 luni în grupul tratat cu pirtobrutinib și 6,1 luni în grupul tratat cu idelalisib sau bendamustină la pacienții cu LLC tratați anterior cu inhibitori BTK, dar cu o dimensiune modestă a efectului;

- lipsa unei superiorități demonstrate în ceea ce privește supraviețuirea generală între cele două grupuri în situații clinice care pun viața în pericol;

- natura exploratorie a analizelor privind calitatea vieții;

- profilul de tolerabilitate al medicamentului Jaypirca, caracterizat printr-o proporție similară de evenimente adverse grave (47,4%) comparativ cu asocierile idelalisib + rituximab și bendamustină + rituximab (46,8%), în pofida unei proporții mai mici de evenimente adverse de gradul  $\geq 3$  (57,7% față de 73,4%);

- analiza de sensibilitate a supraviețuirii generale, în care pacienții din grupurile cu idelalisib sau bendamustină care au trecut la grupul cu pirtobrutinib au fost cenzurați. Acest aspect nu a permis o determinare exploratorie care să ateste dacă lipsa efectului observată asupra supraviețuirii generale ar putea fi explicată prin diluarea efectului datorată schimbării. Prin urmare, nu poate fi exclusă posibilitatea unei lipse reale a efectului tratamentului;

- un număr mai mare de decese în grupul cu pirtobrutinib decât cel observat în grupurile IdelaR (idelalisib + rituximab) sau BendaR ((bendamustină + rituximab, 32% față de 27% în populația ITT;

- prezența în studiu a unui subgrup de pacienți „dublu expuși” ( $n = 60$  per grup), care este apropiat de sfera de rambursare („dublu refractar”) fără a corespunde exact acesteia, cu observarea, a 26 de decese (43%) în grupul pirtobrutinib, față de 19 decese (31%) în grupul IdelaR (idelalisib + rituximab) sau BendaR (bendamustină + rituximab).

Dintre medicamentele comparator pentru Jaypirca cu indicația nerestricționată, validate de către Comisia pentru Transparență, ca terapii de linia a II-a sau ulterioară pentru LLC, amintim:

- idelalisib (ZYDELIG) - inhibitor PIK3
- venetoclax (VENCLYXTO) - inhibitor BCL-2
- rituximab (MABTHERA) - imunoterapie anti-CD20
- ibrutinib (IMBRUVICA) - inhibitor de receptori antigenici ai celulelor B
- acalabrutinib (CALQUENCE) - inhibitor de receptori antigenici ai celulelor B
- zanubrutinib (BRUKINSA) - inhibitor de receptori antigenici ai celulelor B.

În opinia experților francezi:

- opțiunea standard de tratament pentru un pacient cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă sau refractară, tratat anterior cu un inhibitor BTK, este venetoclax + rituximab.

- pentru pacienții care au primit o expunere dublă la un inhibitor covalent BTK și venetoclax și care au recidivat, nu există un tratament standard. În această situație, opțiunile terapeutice sunt limitate:

- dacă pacientul nu este refractar la tratamentele primite anterior: se recomandă reluarea tratamentului cu un inhibitor BTK sau venetoclax.
- dacă pacientul este refractar la cele 2 clase de medicamente sau doar la una dintre ele și prezintă o mutație de rezistență: se recomandă includerea într-un studiu clinic, sau terapie cu asocierea de idelalisib + rituximab sau transplantul alogen de celule stem hematopoietice.

În urma analizei efectuate, Comisia pentru Transparență a concluzionat că atât terapia de asociere idelalisib + rituximab cât și transplantul de celule stem hematopoietice reprezintă comparatorii relevanți clinic rambursați în Franța pentru Jaypirca cu un segment restrictiv de pacienți, având în vedere managementul actual al LLC și locul medicamentului Pirtobrutinibum în strategia terapeutică a LLC.

Nivelul de rambursare propus de către Comisia pentru Transparență pentru tehnologia Jaypirca este de 30%.

#### 5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

La data întocmirii raportului SETS, pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Marea Britanie, NICE, nu a fost publicat un raport final de evaluare a tehnologiei Jaypirca pentru indicația terapeutică: „monoterapie (...) pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK”. Există un document publicat pe site-ul NICE cu nr. ID6269, care nu reprezintă ghidul final al NICE privind această tehnologie, recomandările privind rambursarea listate în acest document fiind încă în lucru.

#### 5.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Pe site-ul autorității de reglementare din Scoția nu a fost publicat, la data întocmirii raportului SETS, niciun raport de evaluare a tehnologiei Jaypirca pentru indicația terapeutică: „monoterapie (...) pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK”.

#### 5.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

G-BA a publicat la data de 2 octombrie 2025 raportul de evaluare a tehnologiei Jaypirca pentru indicația terapeutică amintită la punctul 1.9.

Conform raportului german, pentru segmentul de pacienți reprezentat de „adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă sau refractară care au fost tratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (BTKi) și un inhibitor BCL-2 și pentru care idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab reprezintă terapie individualizată adecvată” tehnologia supusă evaluării (Pirtobrutinibum) prezintă un indiciu de beneficiu suplimentar minor. Experții germani au considerat că segmentul de pacienți amintit este acoperit de indicația aprobată pentru Jaypirca.

Conform raportului german, pentru segmentul de pacienți reprezentat de „adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) recidivantă sau refractară care au fost tratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (BTKi) și un inhibitor BCL-2 și pentru care venetoclax + rituximab este terapia individualizată adecvată” tehnologia supusă evaluării (Pirtobrutinibum) nu prezintă beneficiu suplimentar.

Referitor la acordarea punctajului pentru raportul G-BA, amintim care sunt prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, listate la punctul 2 al Notei aferente tabelului nr. 7: „Prin sintagma „fără restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului” la criteriul 2.4 se înțelege faptul că la toate subgrupurile

populaționale s-a alocat un beneficiu terapeutic adițional indiferent de mărimea acestuia (major, considerabil, minor și necuantificabil)".

## **6. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI PIRTOBRUTINIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII**

### **EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Reprezentantul din România al DAPP a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Pirtobrutinibum pentru indicația de la punctul 1.9 este rambursat în Marea Britanie și 13 state membre UE. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Luxemburg, Franța, Germania, Grecia, Italia, Polonia, Slovenia, Spania și Ungaria.

## **7. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI**

Având în vedere atât solicitarea de evaluare a reprezentantului DAPP în România, precum și faptul că alternativele terapeutice medicamentoase pentru segmentul de pacienți cu leucemie limfocitară cronică refractară, tratați anterior cu un inhibitor BTK și un inhibitor BCL-2 (venetoclax) sunt reprezentate de asocierile idelalisib + rituximab sau bendamustină + rituximab, conform rapoartelor HAS și G-BA, iar în România terapia cu idelalisib+ rituximab nu este aprobată, considerăm că tehnologia Pirtobrutinibum reprezintă singura alternativă de tratament fără comparator relevant în Listă, pentru segmentul de pacienți delimitat de solicitant.

### **7.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Supraviețuirea pacienților cu leucemie limfocitară cronică (LLC) depinde de vârsta pacientului și de stadiul bolii la momentul diagnosticului. Pentru pacienții cu un stadiu Binet sau Rai scăzut, s-a raportat o supraviețuire generală mediană (OS) de peste zece ani, în timp ce pacienții cu un stadiu avansat al bolii au avut o supraviețuire mediană de aproximativ 6,5 ani.

Pacienții cu LLC recidivată/refractară (R/R) care au primit a treia sau a patra linie de tratament cu un inhibitor de tirozin kinază Bruton covalent (cBTKi) au avut o supraviețuire mediană de 18,9 luni (interval de încredere de 95%: 11,1–25,2).

### **7.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Având în vedere rezultatele studiului 20020, considerăm că este îndeplinit criteriul de încetinire a evoluției bolii către deces, pe o durată mai mare de 3 luni.



**7.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform informațiilor furnizate pe site-ul Orphanet LLC cu celule B are codul ORPHA 67038.

## 8. PUNCTAJ

**Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă (Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat)**

| Criterii de evaluare                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Punctaj |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| 1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 7       |
| <b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
| 2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau nu există raport                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0       |
| 2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP | 7       |
| <b>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 (ANMDMR)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |
| 3.1 DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 25      |
| <b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |         |
| 4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 10      |
| 4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |
| a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 10      |
| b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |
| 4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10      |



site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

TOTAL

60

## 9. CONCLUZII

Conform Ordinului M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Pirtobrutinibum** întreține criteriile de includere 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 pentru segmentul de pacienți pentru care a fost solicitată evaluarea și care este acoperit de indicația: „**Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK**”.

## 10. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Pirtobrutinibum** pentru segmentul de pacienți pentru care a fost solicitată evaluarea și care este acoperit de indicația „**Jaypirca în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) recidivată sau refractară, la pacienți adulți tratați anterior cu un inhibitor BTK**”.

Raport finalizat în 17.06.2026

### Referințe bibliografice:

1. Chen Chen et al., Global Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia From 1990 to 2021, [https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12612519/pdf/10.1177\\_10732748251397071.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12612519/pdf/10.1177_10732748251397071.pdf)
2. EPAR Jaypirca
3. Eichhorst et al. 2021; NCCN 2023
4. [https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-12\\_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-leucemia-limfocitara-cronica\\_BT.pdf](https://www.srh.org.ro/wp-content/uploads/2025/10/Brosura-12_Ghid-de-diagnostic-si-tratament-in-leucemia-limfocitara-cronica_BT.pdf)
5. Eyre TA, Hess LM, Sugihara T, et al. Clinical outcomes among patients with chronic lymphocytic leukemia (LLC)/small lymphocytic lymphoma (SLL) who received treatment with a covalent BTK and BCL2 inhibitor in the United States: a real-world database study. *Leukemia & Lymphoma* 2023;64(5):1005-16. doi: 10.1080/10428194.2023.2190436
6. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
7. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
8. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
9. Rezumatul caracteristicilor produsului Jaypirca
10. Orphanet
11. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
12. HAS [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21383\\_JAYPIRCA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT21383.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21383_JAYPIRCA_PIC_EI_AvisDef_CT21383.pdf)
13. G-BA [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7458/2025-10-02\\_AM-RL-XII\\_Pirtobrutinib\\_D-1181\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7458/2025-10-02_AM-RL-XII_Pirtobrutinib_D-1181_BAnz.pdf)
14. Ghidul Societății Române de Hematologie 2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS

Octavian MATEI