



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENZALUTAMIDUM

INDICAȚIE: *Tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic*

Data depunerii dosarului

23.12.2020

Numărul dosarului

20720

Punctaj: 0 puncte



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Enzalutamidum
1.2. DC: Xtandi 40 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L02BB04
1.4. Data eliberării APP: 28.11.2014
1.5. Deținătorul de APP: Astellas Pharma Europe B.V. Olanda
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului [1]

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrație	40 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Suport de carton care conține un blist. de PVC-PCTFE/ Al cu 28 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține 112 compr. film. (4 compartimente x 2)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 07.06.2021 [1]

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA per ambalaj	13.426,33 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA per unitatea terapeutică	13.426,33 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate [2]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Xtandi este indicat pentru tratamentul bărbaților adulți cu CPRC în stadiu metastatic cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.	Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru comprimate filmate de 40 mg sau două comprimate filmate de 80 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

Alte informații din RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.



Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C, conform clasificării Child-Pugh). S-a observat un timp crescut de înjumătățire plasmatică prin eliminare al enzalutamidei la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți: Enzalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația privind tratamentul CPRC și mCPSH la bărbații adulți.

2. CRITERIILE TABELULUI NR. 7 DIN O.M.S. NR. 861/2014 ACTUALIZAT, CU ULTIMA COMPLETARE DIN DATA DE 31.07.2020

Compania a solicitat evaluarea medicamentului cu DC Xtandi 40 comprimate filmate pe baza criteriilor de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020 [3].

Criteriile amintite se adresează situațiilor în care **nu există un comparator relevant** în Listă.

La data redactării acestui raport, în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 01.08.2021, medicamentul cu DCI Enzalutamidum este inclus în P3: Programul național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 106 cu adnotarea specifică atât contractelor cost-volum cât și tratamentelor cu DCI-uri care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și care pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. De asemenea, medicamentul cu DCI Abirateronum este listat în P3: Programul național de oncologie, având 2 poziții alocate: poziția 91, pentru Abirateronum de concentrație 250 mg, terapie condiționată de încheierea contractului cost-volum și rambursată pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și respectiv poziția 151, pentru Abirateronum de concentrație 500 mg, terapie compensată 100% pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății[4].

Protocoalele aprobate de către Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate prin O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, pentru medicamentele cu DCI Enzalutamidum și DCI Abirateronum sunt următoarele [5]:

„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:

a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST);

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (\leq 2.0 nmol per litru);

- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

- după chimioterapie (indicația nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală

- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr. 1 a enzalutamidei).

b. pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor $<$ 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este \geq 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză

- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei

- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;

- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

IV. Posologie

• Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.

• Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.

• Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă

• Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.

• Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalolol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8



Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh). A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doză datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA;
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA;

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă

- a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;

- progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197, cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. **tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.**

2. **tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.**

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definite astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;

- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (\leq 2.0 nmol per litru);

- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate

a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1

b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor $<$ 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).



III. Criterii de excludere

- *afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeecție cardiacă scăzută semnificativ.*

- *hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*
- *valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);*
- *pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei*
 - *metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă*
 - *tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă*
 - *insuficiență hepatică severă;*
 - *hepatită virală activă sau simptomatică;*
 - *hipertensiune arterială necontrolabilă;*
 - *istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară.*

IV. Posologie - forma farmaceutică - comprimate de 250 sau comprimate filmate de 500 mg

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg pentru indicația 1, respectiv 4 comprimate de 250 mg pentru indicația 2). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- *Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.*
- *NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).*
administrarea tratamentului.
- *Comprimatele se înghit întregi, cu apă.*
- *doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.*
- *Înteruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi*
 - *În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.*

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- *hemoleucogramă cu formulă leucocitară;*
- *analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);*
- *PSA - examen sumar de urină;*
- *evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);*
- *evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)*



Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST

modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de > 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad > 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați,.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020, definiția comparatorului este următoarea: „- un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz,.



„Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată,,.

Prin urmare, având în vedere aspectele menționate, există comparator relevant pentru DCI Enzalutamidum. În această situație, nu pot fi aplicate criteriile de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

3. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu **DCI Enzalutamidum** indicat pentru: **„• tratamentul cancerului de prostată în stadiu metastatic CPRC, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic,,** nu întrunește 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 [3].

Referințe bibliografice:

1. OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 07.06.2021;
2. ANMDMR, Nomenclator, RCP Xtandi 40 mg comprimate filmate;
3. ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de 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.
4. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 537/13.05.2021 Publicată în M.Of. Nr. 510/17.05.2021
5. ORDIN*) emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 4 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 4 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., Publicat în Monitorul Oficial Nr. 474 bis din 6 mai 2021

Raport finalizat în data: 26.09.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu