



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: AZACITIDINUM

INDICAȚIE:

**TRATAMENTUL PACIENȚILOR ADULȚI CU LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ (LAM) CU
20-30% BLAȘTI ȘI LINII MULTIPLE DE DIFERENȚIERE A DISPLAZIEI,
CONFORM CLASIFICĂRII ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂTĂȚII (OMS)**

Data depunerii dosarului

03.08.2015

Număr dosar

30358

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: AZACITIDINUM

1.2. DC: VIDAZA

1.3 Cod ATC: L01BC07

1.4. Data eliberării APP: 17.12.2008

1.5. Detinatorul APP: Celgene Europe Ltd. – Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru suspensie injectabilă
Concentrații	25 mg/ml
Calea de administrare	Subcutanat
Mărimea ambalajului	Flacon din sticlă incoloră de tip I, cu dop din elastomer de butil și capsă din aluminiu cu capac din plastic polipropilenic, conținând 100 mg de azacitidină

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	Vidaza 25 mg/ml – 1604,54 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Vidaza 25 mg/ml – 1604,54 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30 % blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)	75 mg/m ² suprafață corp	75 mg/m ² suprafață corp	75 mg/m ² suprafață corp injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile	Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA ACUTĂ MIELOIDĂ

Leucemia acută mieloidă (LAM) este o afecțiune malignă clonală a precursorilor hematopoetici din măduva hematogenă, caracterizată prin acumularea de celule slab diferențiate în măduvă și sânge (Harrison, Manual de medicină ed a 18-a, ed. All 2014, p. 403-406).

În SUA LAM reprezintă 80% dintre cazurile de leucemie la adult, vârsta medie fiind de 60 - 65 ani (Harrison, Manual de medicină ed a 19-a, 2015, p. 980). Incidența anuală este 4 cazuri la 100 000 după 60 ani.

Există 3 factori care ar determina creșterea riscului de LAM: expunerea cronică la benzen, la radiații și tratamentul anterior cu agenți alchilanți. Etiologia este, în majoritatea cazurilor, necunoscută.

La momentul diagnosticării numărul celulelor leucemice poate fi 10^{11} - 10^{12} ; când numărul total de celule leucemice scade sub 10^9 , acestea nu mai sunt detectabile în sânge sau măduva hematopoetică, iar pacientul pare să fie în remisie completă.

Tratamentul chimioterapic cuprinde inducerea remisiunii și terapia postremisie.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În 29 noiembrie 2007 Comisia Europeană a acordat statutul de medicament „orfan” (EU/3/07/509) azacitidinei, medicament utilizat în tratamentul leucemiei acute mioeloide.

Conform unei actualizări publicate în 17 decembrie 2008, Vidaza a fost autorizată în UE pentru tratamentul pacienților adulți care nu sunt eligibili pentru transplantul de celule stem hematopoetice care prezintă leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30 % blaști și linii multiple de diferențiere a displaziei, conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), alături de indicațiile anterioare:

- ♦ sindroame mielodisplastice (SMD) cu risc intermediar-2 și crescut, conform Sistemului Internațional de Punctaj și Prognostic (IPSS),
- ♦ leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10-29% blaști medulari fără boală mieloproliferativă.

Eficacitatea și siguranța utilizării medicamentului Vidaza au fost analizate într-un studiu clinic principal, comparativ de fază 3, internațional, multicentric, controlat, deschis, randomizat, cu grupuri paralele AZA-001 (inițial intitulat AZA PH GL 2003 CL 001, sponsorizat de aplicant), la pacienți cu:

- SMD cu risc intermediar-2 și mare, conform Sistemului Internațional de Punctaj referitor la Prognostic (SIPP),
- anemie refractară cu exces de blaști (AREB),
- anemie refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-T),
- leucemie mielomonocitară cronică modificată (LMMCm), conform Sistemului de Clasificare Francez, American, Britanic (FAB).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Pacienții cu AREB-T (21-30 % blaști) au fost considerați pacienți cu LAM, conform sistemului curent de clasificare al OMS.

Grupurile de pacienți au primit azacitidinum în asociere cu cel mai bun tratament de susținere (CMBTS; n = 179) respectiv regim de asistență convențională (RAC):

- numai CMBTS, n= 105 pacienți,
- CMBTS + citarabină în doză mică, n= 49 subiecți,
- CMBTS + chimioterapie de inducție standard, n=25 pacienți.

Pacienților li s-a administrat regimul pentru care au fost selectați dacă nu au fost randomizați pentru Vidaza. Din criteriile de includere a făcut parte solicitarea ca pacienții să aibă un scor de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0-2. Subiecții cu SMD secundare au fost excluși din studiu.

Obiectivul principal urmărit în studiul clinic a fost supraviețuirea globală. Vidaza a fost administrat subcutanat în doză de 75 mg/m² zilnic, timp de 7 zile; au urmat 21 zile de pauză (ciclu de tratament de 28 zile), cu o mediană de 9 cicluri (interval = 1-39) și o medie de 10,2 cicluri. În cadrul populației aflată în intenție de tratament (IDT), vârsta mediană a fost de 69 ani (cu limite între 38-88 ani).

În analiza IDT pentru 358 pacienți (179 pacienți cu azacitidină și 179 cu RAC), tratamentul cu Vidaza a determinat următoarele rezultate:

- ✚ supraviețuirea mediană de 24,46 luni față de 15,02 luni (pentru cei cărora li s-a administrat tratament cu RAC), o diferență de 9,4 luni (valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0001),
- ✚ rata riscului pentru efectul tratamentului a fost de 0,58 (ÎI 95 %: 0,43; 0,77),
- ✚ rata de supraviețuire după doi ani a fost de 50,8 % la pacienții cărora li s-a administrat azacitidină față de 26,2 % la pacienții cărora li s-a administrat RAC (p < 0,0001).

Beneficiile Vidaza în privința supraviețuirii au fost consistente, indiferent de opțiunea terapeutică RAC, utilizată în grupul de control.

La analiza subgrupurilor citogenetice SIPP, observații similare în privința supraviețuirii globale mediane au fost făcute în toate grupurile (bună, intermediară, cu citogenetitate redusă, incluzând monosomia 7):

- ❖ creșterea supraviețuirii globale la toate grupurile (< 65 ani, ≥ 65 ani și ≥ 75 ani),
- ❖ timpul până la deces sau transformare în LAM - 13,0 luni, față de 7,6 luni pentru cei care au primit tratament RAC; o ameliorare de 5,4 luni (valoare p a testului log-rank stratificat de 0,0025),
- ❖ reducerea citopeniilor și simptomelor asociate acestora,
- ❖ scăderea necesarului de transfuzii de eritrocite și trombocite,
- ❖ 45,0% dintre pacienții inițial dependenți de transfuzia cu eritrocite din grupul cu azacitidină nu au mai necesitat această procedură, în comparație cu 11,4% dintre pacienți din grupele RAC asociate, diferență semnificativă statistic (p < 0,0001) de 33,6% (ÎI 95 %: 22,4; 44,6); durata medie de timp în care transfuzia nu s-a mai dovedit necesară a fost 13 luni în grupul cu azacitidină.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

S-a demonstrat, un beneficiu privind supraviețuirea la pacienți care nu au prezentat un răspuns complet/parțial în urma tratamentului cu azacitidină. Ameliorarea hematologică (majoră sau minoră), a fost obținută la 49% dintre pacienții cărora li s-a administrat azacitidină în comparație cu 29% dintre pacienții în grupele RAC asociate ($p < 0,0001$).

La pacienții care prezintă una sau mai multe anomalii citogenetice la momentul inițial, procentul pacienților cu un răspuns citogenetic major a fost similar în grupele cu azacitidină și grupele RAC asociate.

Răspunsul citogenetic minor a fost semnificativ mai mare din punct de vedere statistic ($p = 0,0015$) la grupul cu azacitidină (34 %) în comparație cu grupele RAC asociate (10 %).

4. RECOMANDĂRI PRIVIND TRATAMENTUL ÎN LEUCEMIA MIELOIDĂ ACUTĂ

Conform ghidului clinic **ESMO** referitor la diagnosticarea, tratamentul și monitorizarea leucemiilor acute mieloblastice (LAM) la pacienții adulți, publicat în anul 2013 (*Journal of Radiotherapy and Medical Oncology*), se recomandă efectuarea terapiei LAM în cadrul studiilor clinice și administrarea numai în centre experimentate, cu o infrastructură multidisciplinară adecvată și cu un număr de cazuri tratate suficient de mare.

Tratamentul intensiv

Chimioterapia intensivă cuprinde fazele de inducție, consolidare și (rar) menținere. Pacienții care pot fi tratați prin alloSCT (programat pentru faza de consolidare) trebuie să fie identificați cât mai devreme după diagnosticare sau în timpul chimioterapiei de inducție [nivel de evidență I, grad de recomandare A].

- ❖ Tratament intensiv - pacienții necesită montarea unui cateter venos central, care se va efectua la nevoie după administrarea unor transfuzii trombocitare;
- ❖ Chimioterapia de inducție - include o antraciclina și citarabină, alături de regimul "3+7". Datele referitoare la creșterea dozelor de daunorubicină pentru îmbunătățirea evoluției LAM par promițătoare, dar este necesară o monitorizare mai îndelungată pentru susținerea unei recomandări ferme [nivel de evidență II, grad de recomandare C].

Factorii de creștere hematopoetică pot fi adăugați, opțional, la chimioterapia intensivă de inducție; informațiile referitoare la rolul acestora în reducerea incidenței și/sau a severității complicațiilor infecțioase din timpul aplaziei medulare, precum și dovezile referitoare la beneficiul pe care l-ar putea oferi prin creșterea sensibilității celulelor leucemice la agenții citostatici, nu sunt considerate suficiente [nivel de evidență II, grad de recomandare C].

- ❖ Terapia de consolidare din LAM este indicată după ce pacientul a obținut remisiunea clinică și hematologică [I, A]. Nu a fost stabilit un consens referitor la regimul terapeutic "optim" care trebuie administrat după obținerea remisiunii.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ La pacienții care prezintă LAM cu risc redus, aflați la prima remisiune, cu risc de recidivă de cel mult 35%, nu este justificată efectuarea alloSCT, deoarece efectele toxice ale acestuia și/sau riscul de mortalitate asociată cu transplantul depășesc beneficiile. De asemenea, acești pacienți pot primi terapie de salvare, inclusiv alloSCT, în timpul celei de-a doua remisiuni.
- ❖ Pacienții care prezintă LAM cu risc redus (inclusiv LAM cu mutații NPM fără duplicații interne în tandem ale FLT3 (FLT3-ITD), LAM-CBF și LAM cu mutație bialelică a CEBPα), precum și pacienții la care nu este indicată efectuarea alloSCT din alte motive, se recomandă să primească cel puțin un ciclu de chimioterapie intensivă de consolidare, care este preferabil să includă citarabină în doze intermediare sau înalte [nivel de evidență I, grad de recomandare A].
- ❖ Pacienții cu LAM din grupurile cu risc intermediar sau înalt, cu o rudă cu HLA identic, pot fi candidați pentru alloSCT, dacă vârsta și scorul lor de performanță permit acest tratament.
- ❖ Pacienții din grupuri de risc care nu au un donator în familie pot fi avuți în vedere pentru un alloSCT de la un donator neînrudit compatibil pentru HLA, identificat cu ajutorul unui registru internațional de donatori.
- ❖ Regimurile de condiționare pentru alloSCT cu chimioterapie cu intensitate redusă pot fi utilizate în cazul pacienților cu vârste mai înaintate (în special cei cu vârsta > 50 de ani), dar există dovezi care sugerează că RIC ar putea fi utilizată și la adulți mai tineri [nivel de evidență II, grad de recomandare B].
- ❖ Rolul chimioterapiei cu doze mari, asociată cu re-transfuzia celulelor stem autologe în LAM rămâne controversat. Date recente sugerează că ar putea reprezenta o opțiune adecvată (și astfel, o alternativă la alloSCT) la pacienții din grupul cu risc intermediar. Deși poate prelungi intervalul scurs până la recidivă sau durata remisiunilor, potențialul acesteia de prelungire a supraviețuirii generale este incert [nivel de evidență I, grad de recomandare C].

Tratamentul non-intensiv al LAM

În multe situații, pacienții care prezintă co-morbidități semnificative și vârstnicii nu sunt eligibili pentru administrarea unui tratament intensiv. Aceștia ar trebui să primească cel mai bun tratament suportiv sau un tratament sistemic paliativ, cu doze reduse de citarabină sau un agent demetilant, de exemplu decitabină sau **azacitidină** [nivel de evidență II, grad de recomandare B].

Leucocitoza excesivă cauzată de eliberarea blastilor maligni în circulația periferică poate fi redusă cu ajutorul agenților de citoreducție, de tipul hidroxiureei sau al citarabinei în doze mici, care, însă, reduc în același timp și numărul de celule sanguine normale (eritrocite, neutrofile sau trombocite).

Tratamentul infecțiilor asociate cu neutropenia și transfuziile administrate pentru compensarea anemiei sau a trombocitopeniei reprezintă măsuri suplimentare importante.

- Eritropoetina are o valoare incertă la pacienții cu anemie, din cauza infiltrării medulare importante determinate de leucemie.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- La pacienții cu neutropenie severă, factorii de creștere hematopoetici pot fi utilizați atunci când neutropenia febrilă sau infecțiile constituie o problemă; nu există dovezi care să susțină utilizarea continuă a acestora [nivel de evidență II, grad de recomandare D].

Terapia LAM refractară sau recidivată

Rezistența la tratament (LAM refractară sau recidivată) reprezintă cauza principală a eșecului terapeutic, fiind mai importantă decât mortalitatea asociată cu infecții sau alte complicații ale tratamentului. Pacienții care nu răspund la unul sau două cicluri de tratament de inducție sunt considerați refractari și au un risc foarte mare de eșec terapeutic.

Pacienți atent selecționați, pentru care există un donator HLA-compatibil, pot primi un alloSCT, deși șansele de succes sunt limitate și această procedură este asociată cu o morbiditate considerabilă [II, B].

Pentru pacienții la care această abordare nu este adecvată, BSC sau tratamentul sistemic paliativ reprezintă adesea variante rezonabile deoarece prezintă efecte toxice limitate. Prognosticul acestor pacienți este adesea grav, indiferent de tentativele terapeutice.

Pacienții care se prezintă cu recidive după o remisiune inițială pot repeta tratamentul intensiv de inducție, cu șanse de succes cu atât mai mari cu cât durata primei remisiuni a fost mai mare. Pacienții aflați la a doua remisiune sau la o remisiune ulterioară pot fi candidați la alloSCT de la un donator înrudit sau compatibil-HLA neînrudit, sau la transplant cu celule stem din cordonul ombilical.

În ghidul clinic *ESMO* privind *Sindromul Mielodisplazic* (publicat în revista *Annals of Oncology*, 2014) se recomandă **azacitidina** în următoarele situații:

- pacienți cu risc crescut (scor IPSS mare și INT-2) cu vârsta mai mică de 65 ani până la 70 de ani care au un donator, după transplantul cu celule stem alogenice precedat sau nu de chimioterapie, pot primi azacitidină pentru a reduce numărul de blaști;
- pacienți (scor IPSS mare și INT-2) cu vârsta cuprinsă între 65 și 70 de ani care nu au un donator:
 - ♦ prezintă cariotip nefavorabil → chimioterapie sau **azacitidină**;
 - ♦ alte categorii de pacienți → **azacitidină** (cel puțin 6 cicluri de tratament); în caz de eșec al tratamentului sau recidivă se recomandă includerea în studii clinice sau tratament simptomatic;
- pacienți cu risc scăzut (scor IPSS mic și INT – 1) care prezintă:
 - trombocitopenie simptomatică – agonist al receptorilor trombopoetici TPO (romiplostim, eltrombopag) în studii clinice, ATG (anti-timocit globuline) sau **azacitidină**;
 - neutropenie simptomatică – antibiotice cu spectru larg, dacă există febră, G-CSF (factor de stimulare a coloniilor de granulocite) utilizat pe termen scurt, ATG sau **azacitidină**;
 - anemie simptomatică (Hb < 10g/dl), transfuzii RBC ≥ 2 concentrat/lună și epoetina serică >500 u/l este recomandată azacitidina pentru pacienții (alte categorii decât cei cu vârsta < 60-65 ani) ca tratament de linie a două și alternativă la includerea în studii clinice (cu azacitidină, lenalidomidă sau medicamente experimentale)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Ghidul clinic american privind **Sindroamele Mielodisplazice** publicat în anul 2014 de **National Comprehensive Cancer Network** recomandă tratarea citopeniilor semnificative clinic sau a situațiilor în care numărul blaștilor medulari este ridicat, cu tratament de susținere și **azacitidină**/decitabină sau terapie imunosupresivă sau includerea în studii clinice, dacă pacienții prezintă trombocitopenie relevantă clinic, neutropenie sau număr mare de blaști medulari (recomandare 2A).

Azacitidina poate fi administrată, conform ghidului, și în următoarele situații:

- anemie simptomatică dacă epoetina serică > 500 mU/ml și nu există răspuns la terapia imunosupresivă, ca alternativă a lenalidomidei sau a includerii în studii clinice;
- candidat la terapie intensă (sau nu) care nu poate beneficia de transplant, fiind preferată (categoria 1) decitabinei, chimioterapiei cu intensitate crescută sau includerii în studii clinice.

Decizia de a trata pacienți care prezintă 20-30% blaști medulari cu terapie pentru LAM trebuie considerată individualizat având în vedere factori ca vârstă, antecedente personale patologice, citogenetică, comorbidități, faza bolii, statusul de performanță și obiectivul tratamentului.

Leucemia acută mieloidă care evoluează din sindrom mielodisplastic este mai rezistentă la chimioterapia standard comparativ cu LAM "de novo", fără antecedente hematologice.

În prezent agenții hipometilanți **azacitidina** și decitabina sunt considerați similari din punct de vedere terapeutic, dar rata de supraviețuire crescută după administrarea azacitidinei comparativ cu grupul de control dintr-un studiu de fază III a determinat preferarea acestui medicament de către specialiști.

Se recomandă utilizarea agenților de hipometilare pentru pacienții care prezintă un scor IPSS mic sau intermediar-risk-1 sau IPSS-R foarte mic sau mic fără anemie simptomatică sau cu anemie simptomatică și niveluri serice crescute ale epoetinei care nu prezintă răspuns la terapia imunosupresivă.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 16 țări ale Uniunii Europene: Belgia, Republica Cehă, Cipru, Croația, Franța, Germania, Grecia, Italia, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Scoția, Slovacia, Spania, Suedia.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
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 nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare,	55



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 16 țări	25
Total Punctaj	80

7. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Azacitidinum **întrunește, punctajul de admitere 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 (sublista C, secțiunea C2, P3 – Program Național de Oncologie).

8. RECOMANDARE

Se recomandă depunerea unei dovezi care să ateste aprobarea prețului de către Ministerul Sănătății.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

