



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ZANUBRUTINIBUM

INDICAȚIE: ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioimunoterapie

Data depunerii dosarului

04.10.2023

Numărul dosarului

30794

PUNCTAJ: 77/70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ZANUBRUTINIBUM

1.2. DC: BRUKINSA 80 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01EL03

1.4 Data eliberării APP: 22 noiembrie 2021

1.5. Deținătorul de APP: BEIGENE IRELAND LIMITED - IRLANDA

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Capsulă
Concentrație	80 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023 actualizat:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps
Concentrație	80 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	23.968,23 RON
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	199,73 RON

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică :

BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie.

Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

BRUKINSA se administrează oral. Capsulele pot fi luate cu sau fără alimente. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită capsulele întregi, împreună cu apă, și să nu deschidă, spargă sau mestece capsulele.



Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg. Doza zilnică poate fi luată fie o dată pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg). Tratamentul cu Bruksa trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

Doza omisă: nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză uitată. Dacă o doză nu este administrată la ora programată, următoarea doză trebuie administrată conform programului normal.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani).

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au fost tratați în studiile clinice cu BRUKINSA. Doza recomandată de BRUKINSA pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este de 80 mg de două ori pe zi, pe cale orală. Siguranța BRUKINSA nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Acești pacienți vor fi monitorizați îndeaproape pentru evenimente adverse determinate de BRUKINSA.

Insuficiență renală

Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) ($n=12$) sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) sau dializați trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor reacții adverse.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare DETM

Deținătorul autorizației de punere pe piață, BeiGene Ireland Limited, prin reprezentanții Christopher Michael Howard și Iqlex Consulting Limited Liability Company, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, pentru indicația terapeutică *ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

Macroglobulinemia Waldenström

Macroglobulinemia reprezintă o afecțiune malignă a celulelor plasmaticice (a celulelor B), caracterizată prin acumularea de celule monoclonale în măduva osoasă și în țesuturile limfatice, asociată cu producerea proteinei monoclonale a imunoglobulinei M (IgM) serice. Manifestările includ hipervâscozitatea, sângerarea, infecțiile recurente, adenopatii generalizate.

Incidența este estimată la 1/102.220 în Europa. Vârsta medie la momentul diagnosticului este de 72 de ani. Afecțiunea este de 2 ori mai frecventă la bărbați.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici, dar pot prezenta anemie sau manifestări ale sindromului de hipervâscozitate: oboseală, slăbiciune, sângerări cutanate și mucoase, tulburări de vedere, cefalee, neuropatie



periferică și ale manifestări neurologice. Un volum plasmatic crescut poate precipita insuficiența cardiacă. Mai pot fi întâlnite sensibilitate la rece, sindrom Raynaud sau infecții bacteriene recurente.

Examinarea clinică poate identifica limfadenopatie, hepatosplenomegalie și purpură. Rar, purpura poate fi manifestarea inițială. În stadii avansate se pot evidenția hemoragii retiniene, exudate, microanevrisme sau edem papilar.

Pentru stabilirea diagnosticului este necesară examinarea măduvei osoase și evidențierea proteinei M. Deseori este macroglobulinemia este diagnosticată accidental când electroforeza proteinelor identifică proteina M care se dovedește a fi IgM la imunofixare.

Opțiunile de tratament includ plasmafereza pt hipervâscozitate și terapia sistemică cu medicamente alchilante, corticoterapie, analogi nucleozidici sau anticorpi monoclonali. În perioadele asimptomatice, pacienții nu sunt tratați, sunt monitorizați.

Prognosticul este variabil, cu o supraviețuire mediană de 7-10 ani. Vârsta peste 60 de ani, anemia și crioglobulinemia sunt asociați cu supraviețuirea mai mică. Complicațiile majore includ insuficiența măduvei osoase, citopenia autoimună, limfomul cu celule B mari, vasculita cu depunere de complexe imune și infecțiile.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ ZANUBRUTINIBUM (Brukinsa)

Siguranța și eficacitatea BRUKINSA în Macroglobulinemia Waldenström (MW) au fost evaluate într-un studiu randomizat, în regim deschis, multicentric, de comparare a zanubrutinibului și ibrutinibului (studiul ASPEN, BGB-3111-302) la pacienții care nu fuseseră tratați anterior cu inhibitor BTK. Pacienții eligibili au avut vârsta de cel puțin 18 ani și un diagnostic histologic clinic și clar de MW recidivantă/refractară sau au fost neexpuși la tratament, atunci când au fost considerați neadevătați pentru schemele chimioterapice standard de către medicul curant. Pacienții trebuiau să îndeplinească cel puțin un criteriu pentru tratament conform criteriilor grupului de consens din al Șaptelea Seminar Internațional privind Macroglobulinemia Waldenström (IWWM) și să aibă o boală măsurabilă, definită de un nivel seric al IgM >0,5 g/dl. Pacienții cu mutație MYD88 (MYD88^{MUT}) au fost repartizați în Cohorta 1 (N = 201) și au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi (Brațul A) sau ibrutinib 420 mg o dată pe zi (Brațul B) până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Subiecții la care s-a constatat prezența unei mutații MYD88 de tip sălbatic (MYD88^{WT}) prin secvențierea genelor (estimată a fi prezentă la aproximativ 10% dintre subiecții înrolați) au fost înrolați în Cohorta 2 (N = 28) și li s-a administrat zanubrutinib 160 mg de două ori pe zi într-un al treilea grup de studiu, nerandomizat (Brațul C).

În Cohorta 1 (MYD88^{MUT}), vârsta mediană a fost de 70 de ani (interval, 38 până la 90 de ani), 71% și 60% dintre pacienții tratați cu ibrutinib și, respectiv, zanubrutinib având vârsta de >65 ani, 33% dintre pacienții din grupul cu zanubrutinib și 22% din grupul cu ibrutinib având >75 ani. 67% au fost bărbați și 91% au fost caucazieni. La



intrarea în studiu, 44% din pacienții din grupul cu ibrutinib și 46% din pacienții din grupul cu zanubrutinib au avut un scor maxim conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic (IPSS). O sută șazeci și patru de pacienți au avut boală recidivantă sau refractară; numărul median de terapii anterioare a fost 1 (interval, 1 până la 8).

Criteriul principal de evaluare a rezultatelor a fost rata de răspuns complet (RC) sau răspuns parțial foarte bun (RPFB), conform evaluării unei comisii independente de analiză (CIA) cu adaptarea criteriilor de răspuns actualizate la al șaselea IWWM. Criteriile finale de evaluare secundare pentru Cohorta 1 includ rata de răspuns major (RRM), durata răspunsului, rata de RC sau RPFB determinate de investigator și supraviețuirea fără progresia bolii (SFP).

Testarea superiorității criteriului final de evaluare primar de RPFB sau RC a impus testarea setului de analiză asupra bolii recidivante/refractare înainte de testarea setului de analiză ITT. Monitorizarea mediană a fost de 19,4 luni.

La pacienții cu boală recidivantă/refractară, 19,8% și 28,9% au obținut RPFB sau RC în grupurile cu zanubrutinib și, respectiv, ibrutinib. Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea nu a fost semnificativ în setul de analiză asupra bolii recidivante/refractare (valoare o bilaterală = 0,1160). Tabelul 5 rezumă răspunsurile așa cum au fost evaluate de către CIA pentru setul de analiză asupra bolii recidivante/refractare și setului de analiză ITT. Răspunsurile au fost observate în cazul zanubrutinib în toate subgrupurile, inclusiv la pacienții MYD88^{WT} (Cohorta 2), care au avut o rată RPFB sau RC de 26,9% și o RRM de 50%.

Pe baza unei date limită actualizate pentru colectarea datelor, rata de supraviețuire fără progresie fără evenimente a fost, conform evaluării investigatorului, de 77,6% față de 84,9% la 30 luni (ibrutinib și zanubrutinib), cu o rată de risc generală estimată de 0,734 (Î 95%: 0,380, 1,415).

Analiza primară a bolii de către Comisia instituțională de analiză (studiul ASPEN)

Categororia de răspuns	Boală recidivantă/refractară		ITT	
	Ibrutinib N = 81	Zanubrutinib N = 83	Ibrutinib N = 99	Zanubrutinib N = 102
Durata de monitorizare mediană, luni (interval)	18,79 (0,5, 30,0)	18,73 (0,4, 28,7)	19,38 (0,5, 31,1)	19,47 (0,4, 31,2)
RC	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
RPFB	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
RP	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
Rata RPFB sau RC, n (%)	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
ÎI 95% ^a	(11,7, 30,1)	(19,5, 39,9)	(12,0, 28,3)	(19,9, 38,2)
Diferența de risc (%) ^b	10,7		10,2	
ÎI 95% ^a	(-2,5, 23,9)		(-1,5, 22,0)	
valoare p ^c	0,1160			
RPM (RP sau mai bun), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
ÎI 95% ^a	(69,9, 88,3)	(67,9, 86,6)	(68,3, 85,5)	(68,1, 85,1)
Diferența de risc (%) ^b	-3,5		-0,5	
ÎI 95%	(-16,0, 9,0)		(-12,2, 11,1)	
Durata răspunsului major				
Rata fără evenimente la, % (95% CI) ^d 18 luni	85,6 (73,1, 92,6)	87,0 (72,5, 94,1)	87,9 (77,0, 93,8)	85,2 (71,7, 92,6)

Procentele se bazează pe N.

^a Interval de încredere bilateral de 95% calculat prin metoda Clopper-Pearson

^b Diferența de risc comun determinată prin metoda Mantel-Haenszel cu intervalul de încredere de 95% calculat utilizând o aproximare normală și o eroare standard Sato stratificată în funcție de factorii de stratificare conform IRT (straturile CXCR4 WT și UNK sunt combinate) și grupele de vârstă (≤ 65 și > 65). Grupul cu ibrutinib este grupul de referință.

^c Pe baza testului CMH stratificat în funcție de factorii de stratificare conform IRT (straturile CXCR4 WT și UNK sunt combinate) și grupele de vârstă (≤ 65 și > 65)

^d Ratele fără evenimente sunt estimate prin metoda Kaplan-Meier cu intervalele de încredere de 95% estimate folosind formula Greenwood.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM BAZATĂ PE ESTIMAREA BENEFICIULUI TERAPEUTIC (SMR) - HAS (*Haute Autorité de Santé*)

Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat la data de 22 noiembrie 2023, a considerat că **beneficiul** terapeutic al tratamentului cu medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, este

- **Scăzut** pentru indicația *monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (WM) care au primit cel puțin un tratament anterior;*
- **Insuficient** pentru a justifica rambursarea națională pentru indicația *monoterapie ca primă intenție pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (WM) care nu sunt eligibili pentru chimioimunoterapie.*



Având în vedere datele insuficiente de eficacitate disponibile pentru pacienții naivi, BRUKINSA (zanubrutinib) nu are loc în strategia terapeutică ca monoterapie, în linia 1 pentru pacienții adulți cu macroglobulinemie Waldenström neeligibili pentru chimio-imunoterapie.

2.2. ETM BAZATĂ PE COST-EFICACITATE

2.2.1. NICE - National Institute for Health and Care Excellence

Conform ghidului de evaluare publicat la data de 19 octombrie 2022, Zanubrutinib este recomandat ca o opțiune de tratament pentru pacienții adulți cu macroglobulinemie Waldenström care au avut cel puțin 1 tratament, numai dacă asocierea bendamustina plus rituximab este de asemenea potrivită și sunt respectate condițiile prevăzute în acordul încheiat cu compania.

Pentru persoanele care au avut tratament anterior, estimările cost-eficacitate pentru zanubrutinib sunt doar în ceea ce NICE consideră de obicei o utilizare acceptabilă a NHS.

2.2.2. SMC - Scottish Medical Consortium

Conform raportului publicat la data de 7 octombrie 2022, SMC a acceptat zanubrutinibum (ca urmare a unei redepuneri evaluate în cadrul procesului de medicamente echivalente orfane) pentru administrare în cadrul NHSScotland ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström, pacienții care au primit cel puțin o terapie anterioară, sau ca primă linie de tratament în cazul pacienților care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie.

Într-un studiu de fază III, nu a existat o diferență semnificativă între zanubrutinib și un inhibitor al tirozin kinazei Bruton de prima generație (BTK) în ratele pacienților care obțin un răspuns complet sau un răspuns parțial foarte bun.

2.2.3. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

G-BA - der Gemeinsame Bundesausschuss

IQWiG: Conform raportului 1314 (A21-169) din 10 martie 2022 zanubrutinibum ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie, **beneficiul suplimentar nu a fost dovedit**; au fost considerate terapii de comparație adecvate – terapia specifică pacientului ținând cont de starea generală și, dacă este cazul, de terapiile anterioare și de durata remisiunii după terapiile anterioare.

Terapiile cu bendamustină + rituximab, bortezomib + dexametazonă + rituximab, ibrutinib, ibrutinib + rituximab, rituximab + ciclofosamidă + dexametazonă, bortezomib + rituximab și rituximab sunt recomandate în



ghidurile societăților de specialitate. Bortezomib și rituximab nu sunt aprobate pentru această indicație, cu excepția combinației ibrutinib + rituximab. Există o discrepanță între terapiile medicamentoase aprobate pentru indicație și cele utilizate sau recomandate de ghidurile și societățile de specialitate. În contextul unui studiu clinic, bendamustina + rituximab, bortezomib + dexametazonă + rituximab, ibrutinib, ibrutinib + rituximab, rituximab + ciclofosamidă + dexametazonă, bortezomib + rituximab și rituximab sunt considerați comparatori adecvați.

G-BA: Decizia G-BA adoptată în data de 16 iunie 2022 stabilește că **beneficiul terapeutic adițional** al zanubrutinibum ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau adulți fără terapie anterioară care nu sunt potriviți pentru chimio-imunoterapie **nu este dovedit**. S-a considerat terapie de comparație adecvată, o terapie specifică pacientului luând în considerare starea generală și, dacă este necesar, terapiile anterioare și durata remisiunii după terapia inițială.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

BeiGene a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI zanubrutinibum este rambursat, pentru indicația de la punctul 1.9 în **14** state membre ale Uniunii Europene și în Marea Britanie, după cum urmează : Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Polonia, Spania, Țările de Jos, Ungaria și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, art.1, lit.c):

"c) **comparator** - 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 aceleiași segment populațional sau aceleiași 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;



Conform Metodologiei la ordin, Alin. A, punctul 23:

“Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. **Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”**

Pentru calculul costurilor terapiei, solicitantul a ales **comparator** medicamentul cu DCI IBRUTINIBUM și DC IMBRUVICA 140 mg capsule.

Conform H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 31.08.2023, DCI DARATUMUMABUM este încadrat în sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie la poziția 99, cu adnotarea „**1”. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Conform RCP IMBRUVICA 140 mg capsule este: „*IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie*”.

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

„ I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.



• **Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)**

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax*)
- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie sau în asociere cu bendamustina și rituximab (BR)
- boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
- care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
- cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
- în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

*) Pacienții adulți cu LLC netratați anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax dacă se consideră necesar conform modului de administrare din RCP).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină
- La pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei

Ajustarea dozelor

- Terapia cu ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de detoxicități non-hematologice de grad ≥ 3 , în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până



la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu ibrutinib la doza recomandată conform tabelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficiență cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A treia	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Aritmii cardiace de gradul 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic*)	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic*)
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de gradul 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

*) Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Prima*)	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
Toxicități hematologice de grad 4	A patra	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA

*) La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei

- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.

- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.



- Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare. Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

Perioada de tratament.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstițială.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei și

- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI



Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

Notă: Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie întrerupt până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN-ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC/SLL tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și postoperator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice



- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei. Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

IX. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

(.....)"

DETM consideră că medicamentul cu DCI IBRUTINIBUM respectă prevederile legislative privind definiția comparatorului. Ca urmare, calculul costului terapiei a fost efectuat față de acest comparator.

Tabelul nr. 2 – Calculul costurilor terapiei

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
ZANUBRUTINIBUM	Brukinsa 80 mg	Cutie cu 1 flac. din HDPE x 120 caps.	23.968,23	199,73
IBRUTINIBUM	Imbruvica 140 mg	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton	8418,77	280,62

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

*prețuri conform Ordinului nr. 2408/2023 actualizat la data de 27.12.2023

Calculul costului terapiei cu DC BRUKINSA 80 mg capsule

Conform RCP: Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinib este de 320 mg.

Cost tratament Brukinsa/an: 199,73 x 4 x 365 = **291605,8 RON**

Calculul costului terapiei cu Imbruvica 140 mg

Conform RCP și protocol: Doza recomandată este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.

Cost tratament Imbruvica/an: 280,62 x 3 x 365 = **307278,9 RON.**



	Cost terapie/ an (lei)	% diferență
ZANUBRUTINIBUM	291605,8	-5,10
IBRUTINIBUM	307278,9	

Din calculul costului terapiei se observă că DCI ZANUBRUTINIBUM generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj 1	Punctaj 2
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	7	0
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	0	0
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		
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și	25	25
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație sau combinații în doză fixă a DCI-urilor deja compensate, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă.		

4. Costurile terapiei		
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30	30
TOTAL	77	70

Punctaj 1 : pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

Punctaj 2: pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie.

Au fost acordate puncte diferite, în funcție de concluziile raportului HAS.

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule, pentru indicația „BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie”, întrunește punctajul de **inclusiune 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, SUBLISTA C, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc”.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ZANUBRUTINIBUM și DC BRUKINSA 80 mg capsule** pentru indicația terapeutică „BRUKINSA ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Brukina (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231115160930/anx_160930_ro.pdf)
2. Raport SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7211/zanubrutinib-brukinsa-resub-final-oct-2022docxfor-website.pdf>)
3. Raport IQWiG (https://www.iqwig.de/download/a21-169_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sqb-v_v1-0.pdf)
4. Raport HAS (https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20389_BRUKINSA_PIC_INS_AvisDef_CT20389.pdf)
5. Decizie G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5471/2022-06-16_AM-RL-XII_Zanubrutinib_D-761_BAnz.pdf)
6. Raport NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta833/resources/zanubrutinib-for-treating-waldenstroms-macroglobulinaemia-pdf-82613429607877>)
7. Date epidemiologice ([https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Waldenstrommacroglobulinemia&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Waldenstrommacroglobulinemia&title=Waldenstr%C3%B6m%20macroglobulinemia&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10313&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Waldenstrommacroglobulinemia&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Waldenstrommacroglobulinemia&title=Waldenstr%C3%B6m%20macroglobulinemia&search=Disease_Search_Simple))



8. *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, Publicată în M.Of. 31.08.2023*
9. *ORDIN Nr. 861 din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de 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, Publicat în M.Of. 28.04.2023*
10. *ORDIN Nr. 2408 din 19 iulie 2023 pentru aprobarea prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman, valabile în România, care pot fi utilizate/comercializate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață a medicamentelor sau reprezentanții acestora, distribuitorii angro și furnizorii de servicii medicale și medicamente pentru acele medicamente care fac obiectul unei relații contractuale cu Ministerul Sănătății, casele de asigurări de sănătate și/sau direcțiile de sănătate publică județene și a municipiului București, cuprinse în Catalogul național al prețurilor medicamentelor autorizate de punere pe piață în România, a prețurilor de referință generice și a prețurilor de referință inovative, Publicat în M.Of. 27.12.2023*
11. *ORDIN Nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, actualizat în data de 29.12.2023.*

Report finalizat la data de: 12.01.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu