



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IBRUTINIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.

| | |
|--------------------------|------------|
| Data depunerii dosarului | 12.07.2018 |
| Numărul dosarului | 5284 |

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ibrutinibum

1.2.1. DC: Imbruvica 140 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XE27

1.4. Data eliberării APP: 21 octombrie 2014

1.5. Deținătorul APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: orfan

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

| | |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică | capsule |
| Concentrație | 140 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă x 90 capsule flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă x 120 capsule |

1.8. Preț (RON) conform Ord 1468/2018 actualizat :

| | |
|---|---|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 26335.72 RON (pentru flaconul de 90 cps) 35090.66 RON (pentru flaconul de 120 cps) |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 292.61 RON (pentru flaconul de 90 cps) 292.42 RON (pentru flaconul de 120 cps) |



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ul Imbruvica

| Indicație terapeutică | Doza zilnică | Durata medie a tratamentului |
|---|---|---|
| IMBRUVICA este indicat în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. | Doza recomandată în tratamentul LLC este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi. | Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. |

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie din lumea occidentală, cu o incidență de 4,2/100 000/an. Incidența acestei afecțiuni crește la >30/100 000/an la persoane cu vârste >80 de ani. Datele din literatura de specialitate au evidențiat că vârsta mediană la momentul stabilirii diagnosticului de leucemie limfocitară cronică este de 72 de ani, numai 10% dintre pacienți fiind diagnosticați cu această afecțiune la vârste sub 55 de ani.

Diagnosticul de LLC este stabilit pe baza următoarelor criterii:

- prezența în sângele periferic a ≥ 5000 de limfocite B monoclonale/ μ l pe o perioadă de cel puțin 3 luni (clonalitatea limfocitelor B circulante necesitând a fi determinată prin citometrie în flux).
- celulele leucemice de pe frotiul de sânge sunt, caracteristic, limfocite mici, aparent mature, cu o bandă îngustă de citoplasmă și cu un nucleu dens fără nucleoli delimitați și cu cromatina parțial agregată (limfocite atipice mari, sau prolimfocite pot fi prezente pe frotiul de sânge).

În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), se consideră că limfomul limfocitic cu celulă mică (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) și LLC reprezintă aceeași entitate.

Diagnosticul de SLL necesită prezența limfadenopatiei și/ sau a splenomegaliei, cu un număr de limfocite B în sângele periferic care să nu depășească $5 \times 10^9/l$. Celulele SLL prezintă același imunofenotip ca și celulele LLC. Dacă este posibil, diagnosticul de SLL trebuie să fie confirmat prin evaluarea histopatologică a unei biopsii dintr-un ganglion limfatic.

În absența limfadenopatiei și a organomegaliei, a citopeniei și a simptomelor clinice, prezența a < 5000 de limfocite B monoclonale/ μ l este definită ca 'limfocitoză B monoclonală' (LBM). Progresia spre LLC apare în 1–2% dintre cazurile de LBM pe an.



Supraviețuirea mediană în leucemia limfocitară cronică este estimată utilizând două sisteme de stadializare: Binet și Rai. În Europa, cel mai frecvent utilizat este sistemul de stadializare Binet, iar în SUA, cel mai utilizat sistem de stadializare este Rai. Aceste sisteme de stadializare sunt prezentate în tabelele de mai jos.

Tabel 1 Stadializarea Binet

| STADIU | DEFINIȚIE | SUPRAVIEȚUIRE MEDIANĂ** |
|----------------|---|--------------------------|
| BINET A | Hb $\geq 10,0$ g/dl, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, < 3 regiuni cu ganglioni limfatici* | <i>>10 ani</i> |
| BINET B | Hb $\geq 10,0$ g/dl, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, ≥ 3 regiuni cu ganglioni limfatici* | <i>>8 ani</i> |
| BINET C | Hb $< 10,0$ g/dl, trombocite $< 100 \times 10^9/l$ | <i>6,5 ani</i> |

*regiunile cu ganglioni limfatici sunt reprezentate de limfadenopatie uni- și bilaterală în regiunile: cervicală, axilară, inghinală, splinei și hepatică

**valorile supraviețuirii mediane au fost adaptate în raport cu datele existente în urmă cu 30 de ani

Tabel 2 Stadializarea Rai

| STADIU | DEFINIȚIE | SUPRAVIEȚUIRE MEDIANĂ |
|------------------------|--|--------------------------|
| RISC SCĂZUT | | |
| RAI 0 | Limfocitoză $> 15 \times 10^9/l$ | <i>>10 ani</i> |
| RISC INTEREDIAR | | |
| RAI I | Limfocitoză și limfadenopatie | <i>>8 ani</i> |
| RAI II | Limfocitoză și hepatomegalie și/sau splenomegalie cu/fără limfadenopatie | |
| RISC ÎNALT | | |
| RAI III | Limfocitoză și Hb $< 11,0$ g/dl cu/fără limfadenopatie/organomegalie | <i>6,5 ani</i> |
| RAI IV | Limfocitoză și trombocite $< 100 \times 10^9/l$ cu/fără limfadenopatie/organomegalie | |

Evoluția leucemiei limfocitare cronice poate fi complicată de:

- apariția citopeniilor autoimune, precum anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună, hipogamaglobulinemia;
- dezvoltarea afecțiunilor maligne secundare (riscul fiind de 2-7 ori mai crescut), inclusiv sindroame mielodisplazice secundare, leucemie mieloblastică acută, precum și tumori solide;
- de transformarea acestei afecțiuni (în 2%-5% cazuri) în limfom difuz cu celule mari B (numită transformare Richter), sau în limfom Hodgkin .

Terapia leucemiei limfocitare cronice nu este curativă.

Un număr mic de pacienți obțin răspunsuri la fiecare regim terapeutic inițiat. De cele mai multe ori, rezistența la tratament se instalează treptat.

Pacienții care prezintă recăderi după o perioadă de peste 1 an în care boala nu a progresat, sunt considerați „sensibili la tratament”, și pot fi candidați pentru reinițierea terapiei.



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

Statutul de orfan pentru medicamentul cu DCI ibrutinibum a fost acordat de către Comisia Europeană la data de 26 Aprilie 2012 (EU/3/12/984), pentru următoarele indicații:

- tratament pentru pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară
- terapie de primă linie pentru pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie și care prezintă deleția 17p sau mutația TP53.

La momentul desemnării ibrutinibum ca medicament orfan, leucemia limfocitară cronică afecta 3 persoane din 10.000 de locuitori din UE, iar principala terapie era reprezentată de chimioterapie.

Terapia leucemiei limfocitare cronice era recomandată în funcție de anumiți factori, precum:

- gradul de extindere al bolii,
- administrarea unui tratament anterior specific acestei boli
- vârsta pacientului,
- simptomele prezente și
- starea generală a bolnavului.

Terapia era inițiată doar în prezența simptomelor supărătoare specifice bolii și nu era recomandată pentru anumite categorii de pacienți:

- pacienți care nu prezentau simptomatologie determinată de această afecțiune
- pacienți a căror boală se agrava foarte lent.

În urma evaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că ibrutinibul respectă cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (raportul EMA/COMP/219979/2012 Rev.2):

- patologia în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată gravă;
- existau metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru boala în care era indicată utilizarea ibrutinibului, la momentul evaluării;
- afecțiunea în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată rară (nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar tratamentul necesita investiții mari.

În data de 24 iulie 2014, Comitetul pentru medicamente pentru uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru ibrutinibum cu indicațiile menționate mai sus.



În perioada 2-4 septembrie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului ibrutinibum pentru a stabili dacă la momentul acordării autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinește criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan.

În urma reevaluării, experții din cadrul COMP au concluzionat următoarele:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat,
- prevalența bolii la momentul reevaluării (3 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- principalele opțiuni terapeutice, la momentul reevaluării, erau reprezentate de chimioterapie, clorambucil și fludarabină, iar pentru pacienții care nu răspundeau la chimioterapie, sau prezentau recăderi, terapia era reprezentată de ofatumumab sau de asocierea dintre rituximab și chimioterapie.
- ibrutinibum a prezentat un beneficiu terapeutic semnificativ în leucemia limfocitară cronică, îmbunătățind supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii, comparativ cu terapiile existente la momentul reevaluării
- ibrutinibum s-a dovedit a fi eficace pentru pacienții diagnosticați cu leucemia limfocitară cronică care prezentau mutații (deleția 17p sau mutația TP53) a căror prezență se asocia cu un prognostic nefavorabil.

Raportul publicat în data de 26 noiembrie 2014 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA/COMP/535574/2014) reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru ibrutinib.

În 21 Octombrie 2014, medicamentul cu DCI ibrutinibum a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Imbruvica.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

În ghidul clinic ESMO pentru leucemia limfatică cronică, tratamentul recomandat pentru stadiul avansat al patologiei include următoarele scheme :

- inițierea tratamentului dacă pacienții sunt simptomatici, prezintă patologie activă (definită prin simptome B semnificative, citopenie care nu a fost determinată de un fenomen autoimun, simptome sau complicații ale limfadenopatiei, splenomegaliei sau hepatomegaliei, timp de dublare al limfocitelor < 6 luni - la pacienții cu > 30 G limfocite/l- anemie autoimună și/sau trombocitopenie care prezintă un răspuns slab la terapia convențională) [I, A],
- prezența mutației del (17 p) sau TP53 fără terapia menționată nu reprezintă o indicație pentru tratament,
- FCR – fludarabină, ciclofosamidă și rituximab, pentru pacienții activi fizic care nu prezintă probleme de sănătate grave și o funcție renală normală, fără mutație TP53 [I, A]; la pacienții în vârstă, dar încă în putere, FCR a cauzat mai multe reacții adverse severe comparativ cu **bendamustina** + rituximab (**BR**), de aceea, pentru acest subgrup



poate fi considerată terapia cu **BR** chiar dacă determină un nr. mai mic de remisii complete comparativ cu FCR [I, B],

- asocierea altor analogi de purină: cladribină, pentostatin a condus la o activitate similară dar nu se recomandă utilizarea acestor medicamente pentru înlocuirea fludarabinei în cadrul regimurilor FCR [II, B],
- la pacienți în vârstă care prezintă comorbidități relevante (și nu prezintă mutația TP55) se recomandă clorambucil + anticorp CD 20 (rituximab, ofatumumab sau obinutuzumab), schemă terapeutică care prelungește supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) comparativ cu terapia standard [I, A],
- dacă există mutația TP 53 se recomandă tratament cu ibrutinib, idelalisib și rituximab [V, A],
- dacă pacienții răspund la tratamentul cu inhibitor, poate fi considerat transplantul de celule stem hematopoetice [III,B],
- în patologia refractară și recidivantă, tratamentul din prima linie poate fi repetat dacă se înregistrează recidiva sau progresia bolii la 24-36 luni după chimioimunoterapie și mutația TP 53 a fost exclusă [III,B],
- dacă recidiva se constată în intervalul de 24-36 luni după chimioimunoterapie sau nu se înregistrează răspuns după tratamentul de primă-linie opțiunile recomandate sunt [III,B]:
 - agoniști BCL 2 singuri sau în asociere cu înrolarea pacienților într-un studiu clinic,
 - ibrutinib (inhibitor de tirozin-kinază),
 - idelalisib (inhibitor PI3K) + rituximab,
 - alte chimioimunoterapii dacă mutația TP53 a fost exclusă,
 - transpantul autolog de celule stem hematopoetice nu este util în LLC [I,A].

Ghidul NCCN versiunea 1 din 2016 prezintă următoarele recomandări privind tratamentul leucemiei limfocitare cronice:

- pentru pacienții aflați în oricare din stadiile RAI, care asociază comorbidități semnificative și prezintă indicație de inițiere a terapiei, se recomandă:
 - ❖ *pentru situațiile în care delețiile 17p și 11q sau mutația TP53 nu au fost identificate*
 - terapie de primă linie (în cazul pacienților care nu tolerează analogi purinici):
 1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categorie 1)
 2. Ofatumumab+ Clorambucil
 3. Rituximab + Clorambucil
 4. Obinutuzumab (Categorie 2B)
 5. Bendamustină (in doza de 70mg/m² pentru ciclul 1, ulterior doza crescând la 90mg/m², pentru ciclurile următoare, dacă este tolerată) ± Rituximab
 6. Obinutuzumab (categoria 2B)



7. Fludarabină ± Rituximab (Categoriea 2B)
 8. Clorambucil (Categoriea 2B)
 9. Rituximab (Categoriea 3)
- terapie de primă linie (în cazul pacienților care nu tolerează analogi purinici):
 1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categoriea 1)
 2. Ofatumumab+ Clorambucil
 3. Rituximab + Clorambucil
 4. Obinutuzumab (Categoriea 2B)
 5. Rituximab (Categoriea 2B)
 6. Clorambucil (Categoriea 2B)
 7. Corticosteroizi (Categoriea 3)
 - terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 - 1. Ibrutinib (Categoriea 1)**
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 3. Idelalisib
 4. Chimioimunoterapie:
 - a. Bendamustina ± Rituximab
 - b. regim FCR cu doze mici
 - c. regim PCR cu doze mici
 - d. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 - e. Rituximab + Clorambucil
 5. Ofatumumab
 6. Obinutuzumab
 7. Lenalidomidă ± rituximab
 8. Alemtuzumab ± rituximab
 9. Rituximab în doză mare (Categoriea 2B)
- ❖ *pentru situațiile în care deleția 17p și mutația TP53 nu au fost identificate dar există deleția 11q*
- terapie de prima linie
 1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categoriea 1)
 2. Ofatumumab+ Clorambucil
 3. Rituximab + Clorambucil
 4. Bendamustină (70mg/m² în ciclul 1, doza următoare crescând la 90mg/m², dacă este tolerată) ± Rituximab
 5. Ciclofosamidă, Prednison ± Rituximab



6. Regim FCR cu doze mici

7. Clorambucil

8. Rituximab (categoria 3)

- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:

1. Ibrutinib (Categoria 1)

2. Idelalisib + Rituximab (Categoria 1)

3. Idelalisib

4. chimioimunoterapie:

- a. Bendamustina ± Rituximab
- b. regim FCR cu doze mici
- c. regim PCR cu doze mici
- d. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
- e. Rituximab + Clorambucil

5. Ofatumumab

6. Obinutuzumab

7. Lenalidomidă ± rituximab

8. Alemtuzumab ± rituximab

9. Rituximab în doză mare (Categoria 2B).

- pentru pacienții aflați în oricare din stadiile RAI, care nu asociază comorbidități semnificative și prezintă indicație de inițiere a terapiei, se recomandă:

❖ *pentru situațiile în care delețiile 17p și 11q sau mutația TP53 nu au fost identificate*

- terapie de primă linie: Chimioimunoterapie

- 1. Regim FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab)-categoria 1
- 2. Regim FR (Fludarabina, Rituximab)
- 3. Regim PCR (Pentostatin, Ciclofosamidă, Rituximab)
- 4. Bendamustină ± Rituximab

- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:

1. Ibrutinib (Categoria 1)

2. Idelalisib + Rituximab (Categoria 1)

3. Idelalisib

4. Chimioimunoterapie:

- a. Regim FCR



- b. Regim PCR
- c. Bendamustina ± Rituximab
- d. Fludarabina+ Alemtuzumab
- e. Regim RCHOP (Rituximab, Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină, Prednison)
- f. Regim OFAR (Oxaliplatin, Fludarabină, Citarabină, Rituximab)
- g. Ofatumumab
- h. Obinutuzumab
- i. Lenalidomidă ± Rituximab
- j. Alemtuzumab ± Rituximab
- k. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab

❖ *pentru situațiile în care deleția 17p și mutația TP53 nu au fost identificate dar există deleția 11q*

- terapie de primă linie: Chimioimunoterapie
 - a. Regim FCR (Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab)-categoria 1
 - b. Bendamustină ± Rituximab
 - c. Regim PCR (Pentostatin, Ciclofosamidă, Rituximab)
 - d. Obinutuzumab + Clorambucil
- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 - 1. Ibrutinib (Categoría 1)**
 - 2. Idelalisib + Rituximab (Categoría 1)
 - 3. Idelalisib
 - 4. chimioimunoterapie:
 - a.Regim FCR
 - b.Regim PCR
 - c.Bendamustina ± Rituximab
 - d.Fludarabină + Alemtuzumab
 - e.Regim OFAR
 - 5. Ofatumumab
 - 6. Obinutuzumab
 - 7. Lenalidomidă ± rituximab
 - 8. Alemtuzumab ± rituximab
 - 9. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab.



Pentru pacienții care nu prezintă comorbidități semnificative asociate și prezintă recăderi sau sunt refractari la tratamentele administrate anterior, trebuie avut în vedere transplantul alogenic cu celule stem.

❖ *pentru situațiile în care s-au identificat deleția 17p și/sau mutația TP53*

- înrolarea în studii clinice în care se testează noi terapii
- terapia de primă linie:
 - 1. Ibrutinib**
 2. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 3. Regim FCR
 4. Regim FR
 5. Obinutuzumab + Clorambucil
 6. Alemtuzumab ± Rituximab
- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 - 1. Ibrutinib**
 2. Idelalisib + rituximab (categoria 1)
 3. Idelalisib
 4. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 5. Lenalidomide ± Rituximab
 6. Alemtuzumab ± Rituximab
 7. Ofatumumab
 8. Regimul OFAR.

5. Date privind costurile terapiei

Bendamustina Accord 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (S.C. Accord) este condiționată în cutii cu 5 flacoane din sticlă brună, cu capacitate de:

- 25 ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 25mg clorhidrat de bendamustină, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 735.23 lei și
- 50 ml cu pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100mg clorhidrat de bendamustină, care are prețul cu amănuntul maximal cu TVA 2728.35 lei.

Conform RCP-ului, bendamustina se administrează în leucemia limfatică cronică ca monoterapie în doze de 100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2; la intervale de 4 săptămâni. Nu este precizată durata tratamentului.

Pentru calculul costului terapiei am considerat o perioadă de 12 cicluri.



Un adult cu o înălțime medie de 175 cm și greutate corporală de 70 kg are o suprafață corporală de 1,85 m², doza de bendamustină este 100 x 1,85 = 185 mg, respectiv 2 flacoane de 100 mg (sau 8 flacoane de 25 mg) pentru fiecare administrare.

Costul tratamentului cu bendamustină pentru 12 cicluri terapeutice este:

- 14 116,416 RON [147,046 lei/flacon x 8 flacoane (Z1 și Z2) x 12 cicluri], dacă se utilizează flacoanele cu 25 mg bendamustină,
- 13 096,08 RON [545,67 lei/flacon x 2 flacoane (Z1 și Z2) x 12 cicluri], dacă se folosesc flacoanele cu 100 mg bendamustină.

Rituximabum (MABTHERA 500mg) se comercializează sub formă de Cutie x 1 flacon x 50ml având prețul cu amănuntul maximal cu 5263,76 RON.

Conform RCP-ului pentru MABTHERA, rituximabum se administrează în doză de 375mg/m² în ziua 0 a primului ciclu de tratament, urmată de o doză de 500mg/m² administrată în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior, pentru 6 cicluri în total.

Prețul tratamentului cu Rituximabum pentru 6 cicluri este de 73692,64 RON.

Ibrutinibum (Imbruvica) capsulă conține ibrutinib 140 mg. Doza recomandată în tratamentul LLC, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.

Costul terapiei: 320.199,9 RON (3cps./zi x365 zile/an) / pacient.

6. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piața DCI ibrutinibum este rambursat în 22 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Ungaria, Italia, Lituania, Luxemburg, , Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia și Spania.

7. 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, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune | 55 |
| Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 22 țări | 25 |
| Total Punctaj | 80 |



8. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Ibrutinibum **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.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ibrutinibum cu indicația „*în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.*”.

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu