



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

VENETOCLAX

INDICAȚII:

**VENCLYXTO ÎN MONOTERAPIE ESTE INDICAT PENTRU TRATAMENTUL LEUCEMIEI
LIMFOCITARE CRONICE (LLC):**

- **ÎN PREZENȚA DELEȚIEI 17P SAU A MUTAȚIEI TP53 LA PACIENȚI ADULȚI CARE NU SUNT ELIGIBILI PENTRU SAU AU AVUT EȘEC LA UN INHIBITOR AL CĂII DE SEMNALIZARE A RECEPTORILOR CELULELOR B**
- **ÎN ABSENȚA DELEȚIEI 17P SAU A MUTAȚIEI TP53 CARE AU AVUT EȘEC ATÂT LA CHIMIOTERAPIE ȘI IMUNOTERAPIE CÂT ȘI LA TRATAMENTUL CU UN INHIBITOR AL CĂII DE SEMNALIZARE A RECEPTORILOR CELULELOR B**

Data depunerii dosarului

35551

Număr dosar

21.12.2017

PUNCTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VENETOCLAX

1.2. DC: VENCLYXTO

1.3 Cod ATC: L01XX52

1.4. Data eliberării APP: 05.12.2016

1.5. Deținătorul de APP: ABBVIE Ltd. - MAREA BRITANIE, reprezentată de ABBVIE SRL, România

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	10 mg, 50 mg și 100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 10 mg 2) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 50 mg 3) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 100 mg 4) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 100 mg 5) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 112 comprimate filmate de 100 mg (4 cutii x 28 comprimate filmate)

1.8. Preț (Lei) conform Canamed în vigoare din 1 septembrie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1) 435.59 lei 2) 982.66 lei 3) 1894.53 lei 4) 3718.21 lei 5) 29249.57 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1) 31.11 lei 2) 140.38 lei 3) 270.64 lei 4) 265.58 lei 5) 261.15 lei



1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP Venclyxto [1]

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
1. Venclyxto în monoterapie este indicat pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC) în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.	Doza inițială este 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile și trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg. Săpt. 1 – 20 mg/zi Săpt. 2 – 50 mg/zi Săpt. 3 – 100 mg/zi Săpt. 4 – 200 mg/zi Săpt. 5 și ulterior – 400 mg/zi	Tratamentul va fi continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de pacient.
2. Venclyxto în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC în absența deleției 17p sau a mutației TP53 care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.	Săpt. 5 și ulterior – 400 mg/zi Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni vizează scăderea treptată a încărcăturii tumorale (reducție) și reducerea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).	

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie de venetoclax nu a fost stabilită deoarece modul de utilizare și intervalele de dozare variază în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților, de tipurile și gradele de severitate ale afecțiunilor.

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală

- Venclyxto poate provoca scăderea rapidă a tumorii și poate cauza SLT în faza inițială, de ajustare a dozei, cu durata de 5 săptămâni,
- modificări ale valorilor electroliților, sugestive pentru SLT, care necesită tratament prompt pot să apară de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei,
- riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile,
- la pacienții cu încărcătură tumorală semnificativă (orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau valoare crescută a numărului absolut de limfocite [$NAL \geq 25 \times 10^9 / l$]) riscul de apariție a SLT este mai mare în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax,
- funcția renală diminuată (clearance al creatininei [$ClCr$] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului,
- este posibil ca riscul să scadă o dată cu reducerea încărcăturii tumorale, ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

Analize de laborator

➤ înainte de administrarea dozei

- ✓ teste biochimice sanguine, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale pre-existente; acestea trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei,

➤ după administrarea dozei



- ✓ *testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată (din cauza riscului de apariție a SLT); doza următoare va fi administrată după evaluarea testelor biochimice efectuate la 24 de ore,*
- ✓ *dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat,*
- ✓ *unii pacienți pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare pe durata primelor 24 de ore; în urma reevaluării riscului se va considera spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.*

Ajustarea dozelor în cazul SLT

- *dacă un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită; dacă se constată normalizarea valorilor testelor sanguine, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză,*
- *în cazul evenimentelor de SLT manifestate clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică,*

Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate

- *tratamentul cu Venclyxto trebuie oprit în cazul apariției oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei,*
- *după remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză,*
- *dacă evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, la reluarea tratamentului cu Venclyxto trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei,*
- *medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei; pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.*

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
^a Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.	

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.



Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- utilizarea concomitentă a Venclyxto cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și riscul de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei și de apariție a altor fenomene toxice,
- în perioada de inițiere și de ajustare a dozei este contraindicată utilizarea concomitentă a Venclyxto cu inhibitori puternici ai CYP3A,
- în cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50% și se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru depistarea semnelor de toxicitate,
- la finalul perioadei de ajustare a dozei, pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de Venclyxto, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A,
- doza de venetoclax utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

Doză omisă

- dacă au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul la care doza trebuia administrată, se recomandă administrarea cât mai curând posibil, în aceeași zi,
- dacă au trecut mai mult de 8 ore, administrarea va fi reluată, conform schemei, în ziua următoare,
- dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă.

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Pacienți cu insuficiență renală:

- insuficiență renală ușoară sau moderată ($ClCr \geq 30$ ml/min și < 90 ml/min) - nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență renală pentru care $ClCr < 80$ ml/min, se recomandă profilaxie și monitorizare mai intense pentru reducerea riscului de apariție a SLT în perioadele de inițiere a tratamentului și ajustarea dozelor,
- insuficiență renală severă ($ClCr < 30$ ml/min) sau la pacienții dializați, nu a fost stabilită siguranța utilizării și/sau doza recomandată; se recomandă monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor de toxicitate cauzate de riscul crescut de apariție a SLT.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

- nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată; pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei,
- nu a fost stabilită siguranța utilizării la pacienții cu insuficiență hepatică severă, de aceea, nu se recomandă utilizarea Venclyxto la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Venclyxto la copii cu vârsta mai mică de 18 ani deoarece nu există date disponibile.



2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie, cu o incidență de 4,2/100 000/an [2]. Incidența acestei afecțiuni crește la mai mult de 30/100 000/an în cazul persoanelor cu vârste >80 de ani. Datele din literatura de specialitate au evidențiat că vârsta mediană la momentul stabilirii diagnosticului de leucemie limfocitară cronică este 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 [3]:

- prezența în sângele periferic a unui număr ≥ 5000 de limfocite B monoclonale/ μ l pe o perioadă de cel puțin 3 luni (clonalitatea limfocitelor B circulante trebuie să fie determinată prin citometrie în flux),
- celulele leucemice de pe frotiul de sânge sunt limfocite mici, aparent mature, cu o bandă îngustă de citoplasmă și cu un nucleu dens fără nucleoli delimitați și prezintă 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 impune 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) [3]. Progresia spre LLC apare în 1–2% dintre cazurile de LBM pe an [4].

Supraviețuirea mediană în leucemia limfocitară cronică este estimată utilizând două sisteme de stadializare: Binet și Rai.

Tabelul nr. 1 - Criterii de stadializare conform sistemului 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*	>10 ani
BINET B	$Hb \geq 10,0$ g/dl, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, ≥ 3 regiuni cu ganglioni limfatici*	>8 ani
BINET C	$Hb < 10,0$ g/dl, trombocite $< 100 \times 10^9/l$	6,5 ani

* 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 aproximativ 30 de ani

În Europa, cel mai frecvent utilizat este sistemul de stadializare Binet, iar în SUA, cel mai utilizat sistem de stadializare este Rai.



Tabelul nr. 2 - Criterii de stadializare conform sistemului RAI

STADIU	DEFINIȚIE	SUPRAVIEȚUIRE MEDIANĂ
RISC SCĂZUT		
RAI 0	Limfocitoză >15x10 ⁹ /l	>10 ani
RISC INTERMEDIAR		
RAI I	Limfocitoză și limfadenopatie	>8 ani
RAI II	Limfocitoză și hepatomegalie și/sau splenomegalie cu/fără limfadenopatie	
RISC CRESCUT		
RAI III	Limfocitoză și Hb <11,0 g/dl cu/fără limfadenopatie/organomegalie	6,5 ani
RAI IV	Limfocitoză și trombocite <100x10 ⁹ /l cu/fără limfadenopatie/organomegalie	

Prognosticul pacienților cu LLC, în special pentru stadiile timpurii ale bolii, poate fi apreciat cu ajutorul unor markeri suplimentari [5]:

- deleția (17p) și mutația genei p53 - pacienții cu o deleție (17p) detectabilă sau cu o mutație a genei p53 (5–10% dintre pacienți) au cel mai nefavorabil prognostic, având o supraviețuire globală mediană de 2–5 ani,
- deleția (11q) - un alt marker de prognostic negativ identificat la aproximativ 20% dintre pacienți a fost deleția (11q). Totuși, evoluția nefavorabilă a pacienților cu deleția (11q) este îmbunătățită prin chimioimunoterapia cu FCR (fludarabină, ciclofosamidă și rituximab) [6],
- mutații ale genelor NOTCH1, SF3B1, MYD88, sau BIRC3 - mutațiile genelor NOTCH1, SF3B1, MYD88, sau BIRC3 sunt predictorii ai prognosticului nefavorabil, în absența mutației TP53,
- status IGHV (*immunoglobulin heavy chain variable* -regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinelor) fără mutații - aproximativ 50% dintre pacienții cu LLC prezintă un status IGHV fără mutații. Acești pacienți prezintă o durată semnificativ mai scurtă a supraviețuirii globale și o perioadă mai scurtă până la intervenția terapeutică.

Evoluția leucemiei limfocitare cronice poate fi complicată de următoarele situații:

- 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 [6].

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 cel puțin 1 an în care boala nu a progresat, sunt considerați „sensibili la tratament”, și pot fi candidați pentru reinițierea terapiei. Pacienții care prezintă recăderi după un interval de timp mai scurt, sunt refractari la terapia de primă linie sau prezintă deleția 17p reprezintă o categorie



difficil de tratat. Tratamentul LLC recomandat în ghidurile internaționale este prezentat la punctul 4, în raport.

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

Statutul de orfan pentru medicamentul cu DCI Venetoclax a fost acordat de către Comisia Europeană în 6 Decembrie 2012 (EU/3/12/1080), companiei Abbvie Ltd., din Marea Britanie, pentru molecula 4-(4-((2-((4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirol(2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamidă utilizată în tratamentul leucemiei limfocitare cronice [7,8].

Leucemia limfocitară cronică reprezintă o formă de cancer a limfocitelor B, în care, acestea se multiplică rapid și circulă în cantități mari în sânge. Limfocitele canceroase nu sunt dezvoltate pe deplin și nu funcționează ca celulele albe normale. De-a lungul timpului, celulele anormale înlocuiesc limfocitele, hematiile și trombocitele din măduva osoasă.

Această afecțiune, LLC, este forma cea mai comună de leucemie și afectează în special pacienții în vârstă. Este rar diagnosticată la pacienții de 40 de ani. LLC este o afecțiune debilitantă care pune în pericol viața deoarece acționează pe termen lung și cauzează infecții severe.

LLC afectează aproximativ 3 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproximativ 152 000 de persoane, conform acestor date publicate în anul 2011 în Eurostat, sub limita de 5 persoane din 10 000.

Tratamentul leucemiei limfocitare cronice este complex fiind influențat de numeroși factori: extinderea afecțiunii, tratamentul administrat anterior, vârsta pacienților, simptome și starea generală de sănătate. Pacienții cu LLC asimptomatică sau la care afecțiunea se agravează, nu pot fi tratați. Dacă se identifică simptome, terapia de bază este reprezentată de chimioterapie.

În studiile non-clinice, venetoclax a demonstrat activitate citotoxică la nivelul celulelor tumorale care prezintă expresie în exces a BCL-2.

Venclyxto este un inhibitor puternic, selectiv al celulelor B ale proteinei BCL-2, o proteină anti-apoptotică. Exprimarea în exces a BCL-2 a fost demonstrată la nivelul celulelor din LLC, unde mediază supraviețuirea celulelor tumorale și a fost asociată cu rezistența la chimioterapie. Venetoclax se leagă direct de situsul BH3 al BCL-2, înlocuind BH3 care conține proteine pro-apoptotice, cum este BIM, pentru a iniția permeabilizarea membranei mitocondriale externe (PMME), activarea caspazei și moartea celulară programată.

În momentul depunerii solicitării în vederea acordării statutului de orfan, în UE de către Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, medicamentul primise această desemnare (de orfan) în SUA.

În urma evaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că medicamentul Venetoclax respectă cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan [7,8]:

- patologia în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată gravă;
- existau metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru LLC, 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 necesită investiții mari.



La 14 octombrie 2016 [8], Comitetul pentru medicamente pentru uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru medicamentul venetoclax și menținerea statutului de orfan în indicația leucemie limfatică cronică, *„ca monoterapie, în prezența sau absența deleției 17p sau a mutației TP53, la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru sau au prezentat eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B, respectiv au prezentat eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B”*.

În 5 Decembrie 2016, medicamentul Venclyxto a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Venetoclax.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, ibrutinibul este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Republica Cehă, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Suedia, Spania.

5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

Conform ghidului clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat *„Leucemie limfocitică cronică: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire”*, publicat în anul 2015 și actualizat în 27 iunie 2017, sunt recomandate anumite opțiuni terapeutice în funcție de stadiul bolii [9].

Stadiile incipiente ale bolii

(Stadiile Binet A și B fără boală activă; Rai 0, I și II fără boală activă)

Tratamentul standard pentru pacienții aflați în stadiile precoce ale bolii este reprezentat de o strategie de monitorizare și așteptare [I, A]. Rezultatele studiile clinice anterioare au arătat că tratamentul chimioterapic nu prezintă avantaje în privința supraviețuirii pacienților cu LLC în stadii incipiente [6]. Monitorizarea presupune efectuarea la intervale de 3–12 luni a hemogramei și examinarea clinică.

Tratamentul bolii active, în stadii avansate

(stadiile Binet A și B cu boală activă, stadiul Binet C; Rai 0–II cu boală activă, Rai III–IV)

Terapia trebuie administrată numai pacienților cu boală activă, simptomatică.

Următoarele elemente definesc boala activă: simptome de tip B semnificative, citopenii care nu sunt determinate de fenomene autoimune și simptome sau complicații determinate de limfadenopatie, splenomegalie sau hepatomegalie, timpul de dublare a numărului de limfocite <6 luni (numai la pacienții cu >30 000 limfocite/ μ l), precum și anemia autoimună și/sau trombocitopenia cu răspuns slab la terapiile convenționale [I, A].

Prezența deleției 17p sau a mutației TP53, fără existența elementelor ce definesc boala activă nu reprezintă o indicație pentru a fi inițiată terapia.

Tratamentul de linia întâi pentru pacienții care nu prezintă mutația TP53 dar care au o stare generală bună (pacienți care nu prezintă afecțiuni majore, sunt activi fizic și au funcție renală normală) este



reprezentat de asocierea fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR). Acest regim terapeutic a demonstrat creșterea supraviețuirii globale a pacienților cu LLC.

Combinațiile bazate pe alți analogi purinici, de exemplu cladribină [10] sau pentostatin [11], au demonstrat un nivel similar de activitate, însă nu se știe dacă acestea pot înlocui fludarabina din regimul FCR [II, B].

La pacienții cu stare generală bună, dar vârstnici, administrarea regimului terapeutic FCR a fost asociată cu o rată crescută de apariție a infecțiilor severe, comparativ cu asocierea bendamustină și rituximab. De aceea, pentru această categorie de pacienți, se recomandă administrarea regimului terapeutic cu bendamustină și rituximab, chiar dacă acesta a dovedit a produce mai puține remisii complete decât regimul FCR.

La pacienții cu comorbidități relevante, care nu prezintă mutația TP53, asocierea dintre clorambucilul și un anticorp anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, sau obinutuzumab) reprezintă terapia standard [I, A] [12, 13].

Pacienții care prezintă mutația TP53 au un prognostic nefavorabil, chiar dacă au urmat terapie cu regimul FCR. De aceea, pentru această categorie de pacienți, se recomandă administrarea de medicamente noi, inhibitorii, precum ibrutinib, idelalisib sau rituximab, atât ca primă linie terapeutică cât și în caz de recidive.

Pentru pacienții care au răspuns la un tratament inhibitor poate fi avut în vedere transplutul alogenic de celule stem.

Tratamentul recidivelor și al bolii refractare se recomandă doar pentru pacienții simptomatici.

Pacienții care prezintă recidive, dar sunt asimptomatici, trebuie urmăriți, fără a li se administra terapie pentru o perioadă lungă de timp.

Tratamentul de linia întâi poate fi repetat dacă recidiva sau progresia bolii apar la cel puțin 24–36 de luni după chimioimunoterapie și dacă mutația TP 53 a fost exclusă [III, B].

Dacă recidiva apare în intervalul de 24–36 de luni după chimioimunoterapie sau dacă boala nu răspunde la terapiile de linia întâi, regimul terapeutic trebuie să fie schimbat cu una dintre următoarele opțiuni [III, B]:

- **monoterapie cu antagoniști BCL2**, sau în asociere cu alte medicamente în cadrul unor studii clinice,
- inhibitorul tirozin kinazei Bruton: ibrutinib,
- asociere între inhibitorul PI3K idelalisib și rituximab,
- alte asocieri de chimioimunoterapeutice pot fi administrate dacă mutația TP53 nu este identificată.

Pentru pacienții care nu au răspuns la terapia cu un inhibitor kinazic sau la care boala a progresat sub acest tratament, se recomandă administrarea unui alt inhibitor kinazic sau a unui **antagonist BCL2 (venetoclax)** [9].

Pentru pacienții care au atins a doua remisie cu a doua administrare a unui medicament inhibitor, se recomandă inițierea transplantului alogenic de celule stem.

Transplutul autolog de celule stem nu pare să determine rezultate mai bune față de chimioimunoterapie.

Transplantul alogenic de celule stem trebuie avut în vedere pentru pacienții care au prezentat remisii cu inhibitori ai kinazei sau cu antagoniști ai BCL2, după recăderi sub chimioterapie sau la pacienții la care s-au identificat fie deleția 17p fie mutația TP53.



Pentru aceste situații, tratamentul pe termen lung cu inhibitori reprezintă o alternativă terapeutică. Însă decizia abordării terapeutice va fi luată în funcție de riscurile asociate transplatului (existența unui donator compatibil, vârsta pacientului, comorbiditățile asociate, răspunsul la tratament), riscurile asociate bolilor existente și de preferința pacientului.

Pentru pacienții care au prezentat multiple eșecuri terapeutice, transplatul alogenic de măduvă osoasă trebuie luat în considerare.

Ghidul NCCN versiunea 1 din 2017 prezintă următoarele recomandări privind tratamentul leucemiei limfocitare cronice [14]:

- 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 (în 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 (Categorie 2B)
8. Clorambucil (Categorie 2B)
9. Rituximab (Categorie 3)

- 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. Rituximab (Categorie 2B)
6. Clorambucil (Categorie 2B)
7. Corticosteroizi (Categorie 3)

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

1. Ibrutinib (Categorie 1)
2. Idelalisib + Rituximab (Categorie 1)
3. Idelalisib
4. **Venetoclax**
5. 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
 - f. Ibrutinib, bendamustină, rituximab (categoria 3),
 - g. Idelalisib, bendamustină, rituximab (categoria 3)
 - 6. Ofatumumab
 - 7. Obinutuzumab
 - 8. Lenalidomidă ± rituximab
 - 9. Alemtuzumab ± rituximab
 - 10. 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, dacă vârsta pacienților < 65 de ani și nu prezintă comorbidități semnificative:
 - 1. Ibrutinib (Categoriea 1)
 - 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 - 3. Idelalisib
 - 4. **Venetoclax**
 - 5. chimioimunoterapie:
 - a. FCR
 - b. FCR + ofatumumab
 - c. PCR
 - d. Bendamustina ± Rituximab
 - e. regim FCR cu doze mici
 - f. regim PCR cu doze mici
 - g. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 - h. Rituximab + Clorambucil
 - i. RCHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)
 - j. OFAR (oxaliplatin, fludarabin, citarabin, rituximab)
 - k. Ibrutinib, bendamustin, rituximab (categoria 2B)
 - l. Idelalisib, bendamustin, rituximab (categoria 2B)
 - 6. Ofatumumab
 - 7. Obinutuzumab
 - 8. Lenalidomidă ± rituximab



-
9. Alemtuzumab ± rituximab
10. Rituximab în doză mare (Categoriea 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, Ciclofosfamidă, Rituximab)
 4. Bendamustină ± Rituximab
 - terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 1. Ibrutinib (Categoriea 1)
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 3. Idelalisib
 4. **Venetoclax**
 5. Chimioimunoterapie:
 - a. Regim FCR
 - b. Regim PCR
 - c. Bendamustina ± Rituximab
 - d. Fludarabina+ Alemtuzumab
 - e. Regim RCHOP (Rituximab, Ciclofosfamidă, 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, Ciclofosfamidă, Rituximab)
 - d. Obinutuzumab + Clorambucil
 - 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. 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.

Pentru pacienții care prezintă deleția 17p sau mutația TP53, cariotip complex (≥ 3 anomalii) și se află în remisie după terapia cu inhibitor de BTK, poate fi luată în discuție transplantul alogenic cu celule stem.

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, 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 – 15 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, medicamentul cu DCI Ibrutinib **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.

8. RECOMANDĂRI

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI Venetoclax indicat în monoterapie pentru tratamentul leucemiei limfocitare cronice (LLC):

- în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B,
- în absența deleției 17p sau a mutației TP53 care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

9. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Venclyxto 10 mg, 50 mg, 100 mg comprimate filmate, versiunea publicată în 17.01.2018,
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446–5456,
3. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2008; 359: 575–583,
4. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2015; 29: 329–336,
5. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014; 124: 49–62,
6. B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015, actualizat în 27 iunie 2017,
7. European Medicines Agency, Science Medicines Health, Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/720294/2012, publicat în 21 ianuarie 2013,
8. European Medicines Agency, Science Medicines Health, Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/700601/2016, publicat în 21 decembrie 2016,
9. B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015, https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v78.full.pdf, actualizat în iunie 2017,
10. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94: 1840–1847,
11. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. Blood 2002; 99: 1023–1029,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

-
12. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; 370: 1101–1110,
 13. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). Blood 2013; 122: Abstract 528,
 14. Wierda W.G. et al., Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, version 1.2017, JNCCN, vol.15, no.3, march 2017.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

