



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACALABRUTINIBUM

INDICAȚIE: în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

Data depunerii dosarului

14.07.2025

Numărul dosarului

47938

PUNCTAJ: 85



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: ACALABRUTINIBUM

1.2. DC: CALQUENCE 100 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EL02

1.4. Data eliberării APP: 5 noiembrie 2020

1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Austria

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

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

Forma farmaceutică	<i>comprimate filmate</i>
Concentrație	<i>100 mg</i>
Calea de administrare	<i>orală</i>
Mărimea ambalajului	<i>cutie x 60 comprimate filmate</i>

1.8. Preț conform OMS nr.5994/2024 actualizat la 30.09.2025:

Mărimea ambalajului	<i>cutie x 60 comprimate filmate</i>
Concentrație	<i>100 mg</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>26895,73 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>448,26</i>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: *Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).*

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu acest medicament trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de Calquence în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg). Intervalul de administrare a dozelor de Calquence este de aproximativ 12 ore.

Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab

Calquence trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m² se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m², pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Doze omise

Dacă pacientul omite să-și administreze o doză de Calquence și au trecut mai mult de 3 ore de la momentul programat pentru administrare, pacientul trebuie instruit să ia următoarea doză conform schemei terapeutice obișnuite. Nu trebuie administrată o doză dublă de Calquence pentru a compensa doza omisă.

Mod de administrare

Calquence este indicat pentru administrare pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii clinice specifice la pacienți cu insuficiență renală. Studiile clinice cu Calquence au inclus pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). Trebuie menținută o hidratare adecvată și nivelurile serice ale creatininei trebuie monitorizate periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra Calquence numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate. Nu există date provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sau de la pacienții dializați.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasificarea Child-Pugh clasa A, Clasificarea Child-Pugh clasa B sau valori ale bilirubinei totale de 1,5 până la 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valori ale AST). Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie atenți monitorizați pentru semne de toxicitate. Nu se recomandă utilizarea Calquence la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasificarea Child-Pugh clasa C sau valori ale bilirubinei totale de >3 ori mai mari decât LSVN și orice valori ale AST).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării Calquence la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea medicamentului cu DC CALQUENCE 100 mg comprimate filmate pentru indicația terapeutică:
„Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Menționăm că, la data prezentei evaluări, DCI ACALABRUTINIBUM este compensat necondiționat pentru indicațiile incluse în *Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM, introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022, respectiv :*

„Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) :

- Acalabrutinib în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.*
- Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații”.*

De asemenea, ANMDMR a emis Decizia nr.1133/05.09.2025 de adăugare în Listă pentru indicația (nerambursată la data prezentei evaluări):

„Calquence în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior”.

Caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Limfomul cu celule de manta (LCM) este o formă rară de limfom non-Hodgkin (LNH) care apare atunci când limfocitele B din zona de manta a ganglionilor limfatici (partea exterioară a foliculului din organele limfoide secundare) devin maligne, transformându-se în celule canceroase.

Diagnosticul de LCM este sugerat de detectarea celulelor tumorale la biopsia ganglionilor limfatici. Este confirmat prin imunofenotipare (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) și demonstrarea translocăției între cromozomii 11 și 14 cu supraexprimarea ciclonei D1. Analiza stadiului bolii se face prin imagistică (ecografie, tomografie computerizată și RMN), precum și prin analiza măduvei osoase (biopsie). Examinarea endoscopică trebuie utilizată pentru a detecta afectarea intestinală.

Conform clasificării OMS actualizate din 2022 (ediția a 5-a: <https://europepmc.org/article/MED/35732829>), LCM este clasificat în trei subgrupuri principale, care diferă în ceea ce privește tabloul clinic și caracteristicile moleculare:

- LCM nodal: reprezintă o variantă comună cu o evoluție agresivă a bolii. Acești pacienți prezintă o rearanjare a genei IGHV nemutante, supraexprimarea SOX-11, un grad mai mare de instabilitate genomică (sunt frecvente mutațiile ATM și CDKN2A, modificatorii cromatinei) și alte mutații oncogene și modificări epigenetice.
- LCM leucemic non-nodal: reprezintă un tip de limfom non-Hodgkin (LNH) în care celulele canceroase nu se concentrează preponderent în ganglionii limfatici, ci sunt prezente în număr mare în sânge și/sau măduva osoasă, având o componentă leucemică; acest subgrup este observat la 10 până la 20% dintre pacienții cu LCM și se prezintă de obicei cu limfocitoză și splenomegalie. În majoritatea cazurilor, este asociat cu o evoluție indolentă a bolii și un prognostic mai bun.
- LCM in situ: reprezintă o formă rară de limfom cu celule de manta caracterizată prin colonizarea zonelor mantalei foliculare limfoide de către celule B anormale, care prezintă o fuziune genetică între gena IG (imunoglobulină) și gena CCND1, ducând la o supraexprimare a ciclonei D1 (care determină celulele B să se dividă necontrolat). Această anomalie genetică este markerul cheie al bolii, chiar dacă aceasta este în stadii incipiente sau "in situ".

Majoritatea pacienților cu LCM sunt diagnosticați într-un stadiu avansat (stadiul III-IV) conform clasificării Ann Arbor, în general cu invazie extraganglionară (sânge, măduvă osoasă și splină) și afectare digestivă în 15 până la 30% din cazuri. LCM se caracterizează prin progresie rapidă, rezistență la tratament și recidive repetate. **Reprezintă cea mai agresivă entitate dintre așa-numitele limfoame non-Hodgkin indolente (LNH). Boala devine, în general, agresivă și refractară la chimioterapie, ceea ce explică de ce LCM este asociat cu unul dintre cele mai slabe prognosticuri în rândul LNH cu celule B, cu o supraviețuire mediană la diagnostic de 3-4 ani, indiferent de vârsta pacienților.**

Există mai mulți factori prognostici pentru LCM, inclusiv clasificarea prognostică MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), care ia în considerare 4 criterii (vârsta, nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) din sânge, statusul funcțional (ECOG) și numărul de leucocite) și permite clasificarea pacienților netratați la momentul diagnosticării în 3 niveluri de risc (scăzut/intermediar/ridicat) corelate cu supraviețuirea. Un indice de proliferare a celulelor tumorale Ki-67 ridicat (de obicei > 30%) este, de asemenea, un factor prognostic slab.

De obicei, pacienții cu LCM prezintă afectarea mai multor ganglioni limfatici. Pot fi afectate unul sau mai multe organe (în special tractul gastrointestinal) și măduva osoasă. De asemenea, pot apărea febra și deteriorarea generală (oboseală, pierderea poftei de mâncare, pierdere în greutate). Aceste simptome afectează semnificativ calitatea vieții pacienților, majoritatea trăind cu o teamă constantă de recidivă, în special cei al căror limfom a recidivat deja. Acești pacienți suferă în special de oboseală intensă și persistentă, agravată de tratamentele chimioterapice. Boala le afectează toate aspectele vieții de zi cu zi, capacitatea de muncă și viața socială, emoțională și sexuală, existând un puternic sentiment de izolare care poate duce la forme de depresie.

Epidemiologie

LCM reprezintă 5 până la 7% din cazurile de NHL, cu o prevalență în Europa estimată la 3,5 cazuri la 100.000 de persoane și o incidență anuală care a crescut în ultimele decenii la 1-2/100.000.

LCM se datorează în 95% din cazuri unei translocării cromozomiale t(11;14) (q13;q32) care juxtapune proto-oncogenă CCND1 cu gena care codifică lanțul greu al imunoglobulinei, rezultând o expresie anormal de mare a unui regulator al ciclului celular, ciclina D1, în nucleul celulelor limfomului. Vârsta mediană la momentul diagnosticării pacienților cu LCM este raportată a fi de 70 de ani la bărbați și 73 de ani la femei, cu o predominanță masculină clară (raport M/F de 4:1).

Management și tratament

Abordarea terapeutică depinde în principal de stadiul bolii, masa tumorală, clasificarea prognostică și vârsta pacientului. Ca și în cazul limfoamelor de grad scăzut, unii pacienți cu boală asimptomatică, non-voluminoasă, niveluri scăzute de Ki-67% și citomorfologie non-agresivă nu necesită tratament sistemic imediat și pot justifica o monitorizare simplă (aproximativ 5% dintre pacienți). Înainte de tratamentul de primă linie, se poate efectua testarea pentru mutațiile TP53; pacienții cu mutații TP53 pot fi luați în considerare pentru înrolarea în studii clinice.

Ghidul ESMO 2025 de practică clinică pentru diagnostic, tratament și monitorizare a limfoamelor face următoarele recomandări pentru *prima linie de tratament*:

- Tratamentul pacienților tineri și cu stare generală bună (≤ 65 de ani) se bazează pe terapii de inducție, incluzând în principal protocoale care combină citarabină în doze mari și rituximab (R) cu R-CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison) sau chiar maxi-CHOP, urmate de transplant autolog de celule stem hematopoietice (ASCT) și tratament de întreținere cu rituximab.
- Pentru pacienții vârstnici (> 65 de ani) sau cei care nu sunt eligibili pentru terapia de inducție pe bază de citarabină în doze mari și ASCT, se recomandă una dintre următoarele opțiuni:
 - R-ChT:
 - BR (bendamustină) preferat și se ia în considerare terapia de întreținere cu R timp de 2 ani.
 - Bortezomib-R-ciclofosamidă-doxorubicină-prednison (VR-CAP) cu terapie de întreținere cu R timp de 2 ani.
 - R-bendamustină-citarabină (R-BAC) fără terapie de întreținere cu R.
 - Inducție BR-acalabrutinib urmată de acalabrutinib până la progresie sau toxicitate plus 2 ani de terapie de întreținere cu R.
 - Terapie de inducție cu R-cBTKi (neaprobată de EMA sau FDA) urmată de 2 ani de terapie de întreținere cu R plus cBTKi (inhibitor covalent al tirozin kinazei Bruton) până la progresie sau toxicitate.

Tratamentele de primă linie ale LCM recomandate de Ghidul ESMO 2025 de practică clinică pentru diagnostic, tratament și monitorizare a limfoamelor sunt prezentate schematic în figura 1 de mai jos.

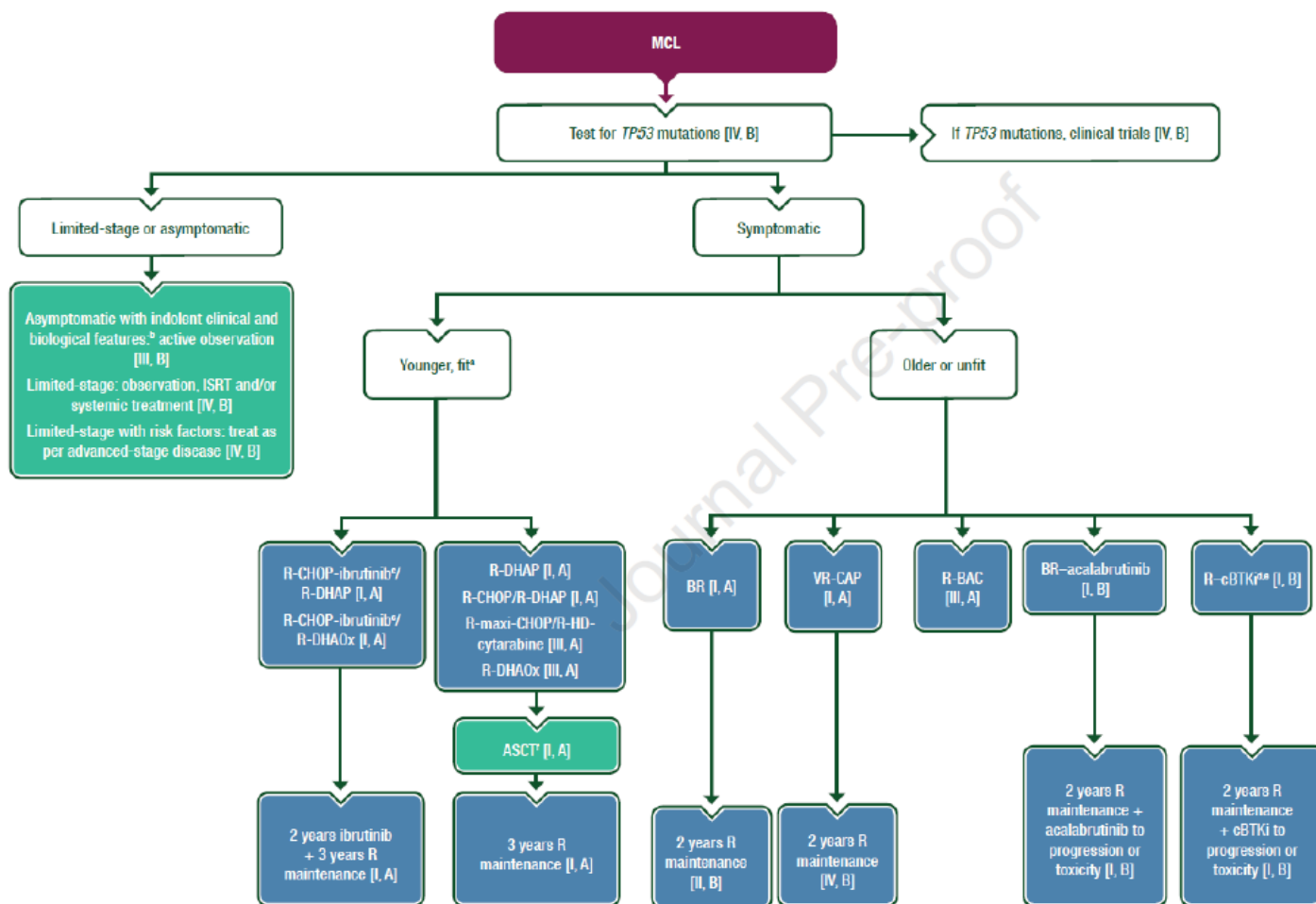


Figura 1: Ghidul ESMO 2025 – Tratamentul de primă linie al LCM

Mov: titlul algoritmului; albastru: terapie sistemică anticancerigenă sau o combinație a acestora; turcoaz: terapii non-sistemice anticancerigene sau o combinație de modalități de tratament; alb: alte aspecte ale managementului și aspecte non-tratament.

ASCT, transplant autolog de celule stem; BR, bendamustină-rituximab; cBTKi, inhibitor covalent al tirozin kinazei Bruton; CD, cluster de diferențiere; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; FDA, Administrația pentru Alimente și Medicamente; HD, doză mare; ISRT, radioterapie cu loc implicat; LN, ganglion limfatic; MCL, limfom cu celule de manta; MRD, boală reziduală minimă; R, rituximab; R-BAC, rituximab-bendamustină-citarabină; R-CHOP, rituximab-ciclofosamidă-doxorubicină-vincristină-prednison; R-DHAOx, rituximab-dexametazonă-citarabină în doză mare-oxaliplatină; R-DHAP, rituximab-dexametazonă-citarabină în doză mare-cisplatină; R-maxi-CHOP, rituximab plus ciclofosamidă-doxorubicină-vincristină-prednison cu concentrație maximă; VR-CAP, bortezomib-rituximab-ciclofosamidă-doxorubicină-prednison.

^aPacienți ≤65 ani (≤70 ani la discreția medicului). Se preferă tratamentul de primă linie cu un regim care conține cBTKi.

^bDe obicei, MCL leucemic sau nodal cu LN ≤3 cm, Ki67 ≤30%, morfologie clasică sau cu celule mici, fără citopenie sau compromis de organe.

^cIbrutinib de primă linie nu este aprobat de FDA sau EMA. Alte cBTKi sunt considerate a depinde de disponibilitate și preferințe.

^dNu sunt aprobate de EMA sau FDA.

^eDovezi din studii randomizate numai pentru R-ibrutinib, deși zanubrutinib și acalabrutinib sunt în curs de investigare alături de terapia anti-CD20 și pot reprezenta alternative rezonabile.

SETS aduce în atenție faptul că, conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)* (prezentat mai jos), este disponibil în regim rambursat Rituximab în combinații terapeutice ca tratament de linia 1 pentru tipul de limfom cu celule de manta (LCM) ce exprimă markerul celular pan-B, CD20.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar) ”

I. Indicații:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
4. **Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]**

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
 - b. tratament de linia a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III - IV:
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
 - b. chimioresistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
 - a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie
 - b. pacienți adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. **Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL etc.)**
 - a. **tratament de linia 1, a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN**
5. Terapie de menținere (administrat la 2 - 3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducție
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție

Criterii de exclude:

1. Infecții severe, active
2. Hepatita cronică VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de soarece sau la excipienții din compoziția produsului.
4. Pacienți sever imunocompromiși.(...)”

Luând în considerare următoarele aspecte:

- Rituximab (original + generice) reprezintă o alternativă terapeutică rambursată de tratament de primă linie (L1) a limfomului non-Hodgkin cu celule de manta ce exprimă CD20+, însă care **nu are autorizație de punere pe piață (APP) pentru tratamentul LCM**, fiind autorizată la pacienții adulți cu limfom non-Hodgkin folicular sau cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, conform RCP aprobat: MabThera, INN-rituximab. În acest context, menționăm că ghidurile ESMO fac și recomandări neautorizate de tratament (off-label);
- DCI Bendamustinum și DCI Bortezomibum, incluse în Listă în Sublista C, Secțiunea C2, P3: Programul național de oncologie și recomandate de ghiduri în asocieri chimioterapeutice pentru tratamentul pacienților vârstnici (> 65 de ani) sau pentru cei care nu sunt eligibili pentru terapia de inducție pe bază de citarabină în doze mari și ASCT și care, conform protocoalelor terapeutice aprobate (OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat), nu sunt compensate pentru tratamentul limfomului cu celule de manta;
- încadrarea limfomului cu celule de manta ca boală rară conform Orphanet (7),

SETS consideră că asocierea Acalabrutinib + BR reprezintă singura terapie disponibilă care se adresează pacienților adulți cu LCM netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru ASCT și pentru care nu există comparator relevant în Listă și nici o altă alternativă terapeutică autorizată și compensată.

Eficacitate și siguranță clinică – studiul ECHO (NTC2023-505707-23-00)

Autorizarea indicației CALQUENCE (acalabrutinib) ce face obiectul prezentei evaluări a avut la bază studiul ECHO de fază III, de superioritate, randomizat (1:1), dublu-orb, efectuat la 635 de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste, cu LCM netratat anterior, al cărui obiectiv principal a fost evaluarea eficacității acalabrutinib + BR versus placebo + BR, în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (PFS).

Rezultatele disponibile sunt:

- cele ale analizei intermediare pentru criteriul principal de evaluare (PFS evaluată de un comitet de evaluare independent - IRC, cu colectarea datelor la 15 februarie 2024, adică după o perioadă mediană de urmărire de 49 de luni;
- și o analiză actualizată a siguranței și supraviețuirii generale la 90 de zile după analiza intermediară (analiză exploratorie actualizată la 12 august 2024).

Studiul a inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, cu limfom cu celule de manta confirmat histologic, cu documentarea translocăției cromozomiale t(11;14)(q13;q32) și/sau supraexprimarea ciclinei D1 în asocieră cu alți markeri relevanți (de exemplu, CD5, CD19, CD20, PAX5), cărora nu li s-a administrat anterior terapie sistemică antineoplazică.

Pacienții pentru care scopul terapiei a fost micșorarea tumorii înainte de transplantul cu celule stem au fost excluși din studiu. De asemenea, au fost excluși din studiu pacienții cu boli cardiovasculare semnificative, cum ar fi aritmii simptomatice necontrolate sau netratate, insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic cu 6 luni înainte de prima doză de medicament studiat sau orice boală cardiacă clasa NYHA 3 sau 4 sau un QTc > 480 ms (calculat folosind formula Friderica: $QT/RR^{0,33}$) la momentul screening-ului.

Tratamente primite

Pentru analiza intermediară, un număr total de 598 de pacienți au fost randomizați (raport de alocare 1:1) pentru a primi:

- Grupul A-BR (299 de pacienți): acalabrutinib + 6 cicluri de BR

Acalabrutinib se administrează în doză de 100 mg de două ori pe zi, pe cale orală, în asocieră cu bendamustină (90 mg/m² intravenos în zilele 1 și 2) și rituximab (375 mg/m² intravenos în ziua 1). Ciclurile de tratament se repetă la fiecare 28 de zile.

- Grupul P-BR (299 de pacienți): placebo + 6 cicluri de BR

Placebo administrat de două ori pe zi (BID) pe cale orală, în combinație cu bendamustină (90 mg/m² intravenos în zilele 1 și 2) și rituximab (375 mg/m² IV în ziua 1). Ciclurile de tratament se repetă la fiecare 28 de zile.

Pacienții randomizați în grupul de control (P-BR) a căror progresie a bolii a fost confirmată de comitetul independent de evaluare au fost eligibili pentru trecerea la monoterapie cu acalabrutinib până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

După 6 cicluri de acalabrutinib administrat oral de două ori pe zi sau placebo în combinație cu BR, toți pacienții au primit un ciclu de acalabrutinib în monoterapie 100 mg sau placebo. Pacienții care au obținut un răspuns (PR sau mai bun) au primit tratament de întreținere cu rituximab 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui ciclu alternativ (începând cu următorul ciclu par după finalizarea a 6 cicluri de BR) pentru maximum 12 doze suplimentare (până la ciclul 30 de tratament). Pacienții au continuat să primească acalabrutinib 100 mg sau placebo în monoterapie până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Fiecare ciclu a durat 28 de zile.

Tratamente concomitente autorizate: medicația convențională de susținere a fost permisă la discreția investigatorului (de exemplu, antiemetice, antipiretice, antibiotice, transfuzie de produse sanguine).

Utilizarea profilactică a factorilor de creștere sau administrarea acestora ca răspuns la mielosupresia severă a fost, de asemenea, permisă conform ghidurilor ASCO. În perioada studiului, a fost permisă o cură scurtă (de exemplu, ≤ 2 săptămâni) de corticosteroizi în doze mari (> 20 mg/zi) ca premedicație, în vederea gestionării reacțiilor legate de perfuzie sau a altor reacții inflamatorii. Corticosteroizii pentru tratarea LCM subiacent nu au fost permisi în timpul studiului.

Randomizarea a fost stratificată conform următoarelor criterii: regiunea geografică (America de Nord versus Europa de Vest versus Alte țări) și scorul MIPI (scăzut [0-3] versus intermediar [4-5] versus ridicat [6-11]).

Populația studiului: Un număr total de 635 de pacienți (cohorta globală), inclusiv 85 din cohorta chineză (81 din China continentală + 4 din Taiwan), au fost incluși în studiu. Cu toate acestea, în analiza intermediară, doar 598 (94,2%) dintre cei 635 de pacienți au fost incluși, deoarece 37 de pacienți (toți din China) au fost excluși, întrucât aveau o perioadă de urmărire mai mică de 2 ani la data extragerii datelor.

Criteriul principal de evaluare a fost supraviețuirea fără progresie (PFS), definită ca timpul dintre data randomizării și data progresiei bolii sau a decesului (din orice cauză în absența progresiei), oricare dintre acestea a survenit primul.

Criteriul primar a fost evaluat în populația FAS și de către un comitet independent de evaluare (IRC). Analiza intermediară a PFS a fost planificată pentru studiu atunci când au fost observate 227 de evenimente PFS evaluate de către IRC. Evaluările răspunsului și progresiei au fost efectuate conform Clasificării Lugano pentru LNH.

Criteriile de evaluare secundare, cu control al riscului alfa (în trepte), au fost:

- *Rata de răspuns obiectiv (ORR) evaluată de IRC:* analiza ORR ia în considerare inițierea unui nou tratament anti-LCM și *switch* după cum urmează:

- Inițierea unui nou tratament anti-LCM: s-a luat în considerare cel mai bun răspuns general (CR sau PR) la ultima evaluare înainte de inițierea noului tratament sau înainte de *switch*, în funcție de evenimentul care a avut loc primul;
- *Switch*: răspunsurile obținute după trecerea la monoterapia cu acalabrutinib nu au fost luate în considerare pentru comparația între cele două grupuri.

- *Supraviețuirea generală (OS):* a fost definită ca timpul de la data randomizării până la data decesului din orice cauză, indiferent dacă subiectul s-a retras din tratamentul randomizat sau a primit un alt tratament anti-LCM.

Rezultatele pentru criteriul de evaluare primar, SPF

Acalabrutinib în asociere cu bendamustină și rituximab (A-BR) a demonstrat superioritate față de placebo în asociere cu bendamustină și rituximab (P-BR) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii în populația ITT (RR stratificat = 0,73; ÎI 95% [0,57; 0,94]; $p < 0,016$ (valoarea prag a analizei intermediare este $p = 0,030$), reprezentând o diferență estimată de 9% a raportului PFS dintre cele două grupuri (figura 2).

După o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 49 de luni și observarea a 247 de evenimente (față de 228 așteptate), supraviețuirea mediană fără progresie (evaluată orb de IRC) a fost de 66,4 luni (55,1 – 100 luni) în grupul A-BR față de 49,6 luni (36,0 – 64,1 luni) în grupul P-BR. La 49 de luni, diferența în raportul PFS dintre cele două grupuri este estimată la 9%. De reținut că s-au înregistrat mai multe decese (fără progresie obiectivă) în grupul A-BR față de grupul P-BR, reprezentând 48% (53/110 evenimente) față de respectiv, 28% (38/137 evenimente).

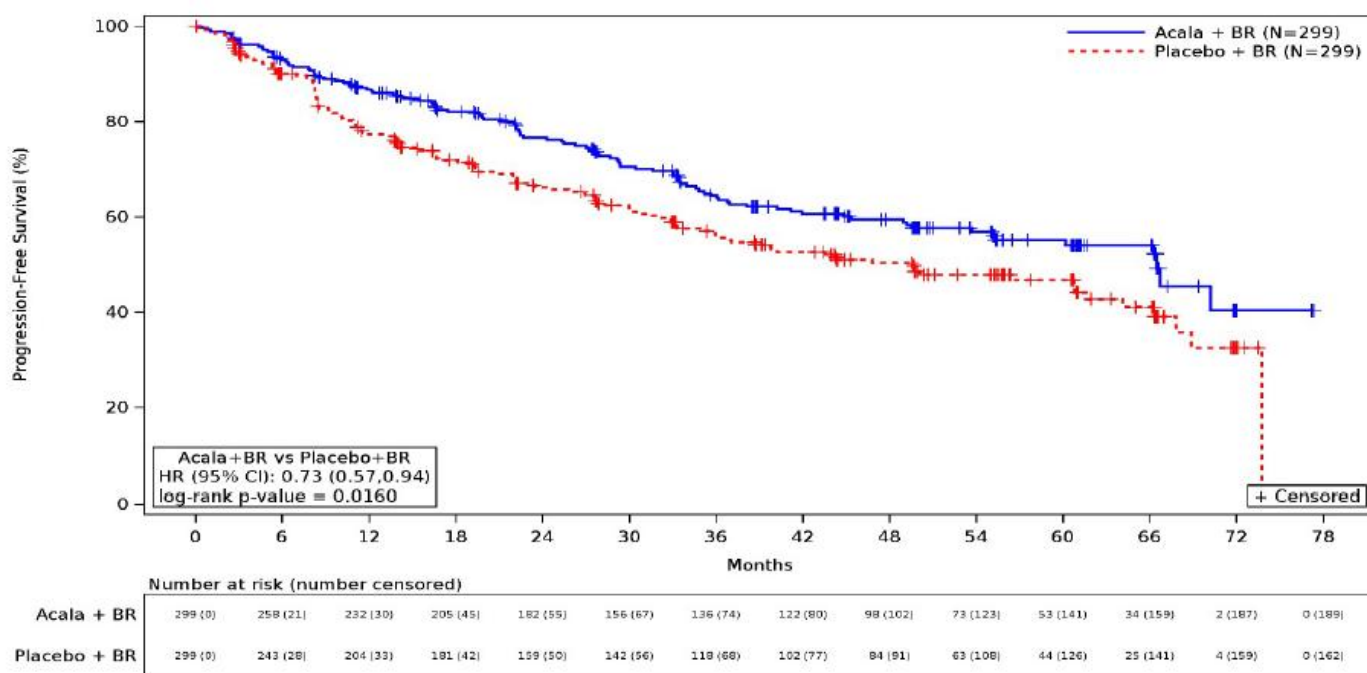


Figura 2: Studiul ECHO: Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresia bolii (PFS) (criteriu principal de evaluare) la data cutoff 15 februarie 2024 (analiză principală), populația ITT

Rezultatele criteriului de evaluare secundar (cu gestionarea riscului alfa)

Nu s-a observat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv, care a fost de 91,0% în grupul A-BR față de 88,0% în grupul P-BR ($p = 0,22 > 0,05$). Deoarece lipsa demonstrării unei diferențe pentru ORR în compararea grupului acalabrutinib în asociere cu bendamustină și rituximab față de grupul placebo în asociere cu bendamustină și rituximab a întrerupt analiza ierarhică, următorul criteriu de evaluare a supraviețuirii globale este prezentat doar în scop descriptiv.

Supraviețuirea globală (analiză actualizată la 12 august 2024) – Date descriptive

La analiza din 12 august 2024, supraviețuirea globală mediană nu fusese atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. Un total de 105 pacienți (35,1%) au decedat în grupul A-BR față de 113 pacienți (37,8%) în grupul P-BR. De remarcat că, la această dată, un tratament ulterior a fost administrat la 30 (10,0%) pacienți din grupul A-BR și la 90 (30,1%) pacienți din grupul P-BR, iar dintre aceștia 57 (63,3%) au trecut la administrarea acalabrutinib. Dintre acești pacienți, 43,3% (13/30 pacienți) din grupul A-BR și 86,7% (78/90 pacienți) din grupul P-BR au primit un BTKi.

Siguranță

Asocierea acalabrutinib cu BR a avut ca rezultat o creștere a toxicității relevantă clinic, cu apariția evenimentelor adverse severe (EAG) la 69,0% dintre pacienții din grupul A-BR față de 62,6% în grupul P-BR, evenimente cardiace la 23,9% față de 18,9%, hemoragii la 28,6% față de 17,5% și infecții la 78,1% față de respectiv, 72,1%. De asemenea, s-a înregistrat o incidență crescută a întreruperilor tratamentului cu acalabrutinib din cauza evenimentelor adverse (EA) comparativ cu placebo, cu 43,1% întreruperi în grupul A-BR față de 31,0% în grupul P-BR. Prin urmare, profilul de siguranță al asocierii acalabrutinib – BR este mai puțin favorabil decât cel al bendamustinei + rituximab.

Cu toate acestea, aceste riscuri sunt deja cunoscute din profilul general de siguranță al acalabrutinib și pot fi gestionate cu ajutorul atenționărilor din RCP. În plus, la informațiile din RCP au fost adăugate noi avertismente privind riscurile de sindrom de liză tumorală și boală pulmonară interstițială/pneumonită.

Planul european de gestionare a riscurilor (RMP) (versiunea 6.2) (2) enumeră riscurile semnificative identificate sau potențial semnificative și informațiile lipsă asociate cu utilizarea acalabrutinib.

Riscuri importante identificate: Hemoragie cu sau fără asociere cu trombocitopenie
Infecții grave cu sau fără asociere cu neutropenie
A doua malignitate primară
Fibrilație/flutter atrial

Riscuri potențiale importante: Evenimente cerebrovasculare
Hepatotoxicitate

Informații lipsă: Siguranța pe termen lung
Utilizare la pacienți cu insuficiență cardiacă moderată până la severă

PRECIZARE SETS

AstraZeneca Pharma SRL a depus la dosar autorizația de desfășurare a studiului clinic intervențional de fază III ECHO, Nr. EudraCT : 2015-005220-26, Protocol ACE-LY-308, versiunea 1.0 din 23.03.2018 și raportul intermediar al studiului, care dovedesc desfășurarea acestuia pe teritoriul României.

Titlul studiului: „A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of Bendamustine and Rituximab (BR) Alone Versus in Combination with Acalabrutinib (ACP-196) in Subjects with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma”.

Studiul s-a desfășurat în 4 centre din România. Rezultatele de eficacitate și siguranță ale studiului ECHO au fost prezentate mai sus (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02972840#study-record-dates>).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Pe site-ul oficial al autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, HAS, nu există publicat un raport de evaluare a beneficiului terapeutic al medicamentului Calquence (acalabrutinib) pentru indicația de la punctul 1.9.

AstraZeneca a depus o solicitare de autorizație de acces timpuriu pentru medicamentul Calquence (acalabrutinib) pentru indicația: „Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem”.

Conform Deciziei nr. 2025.0071/DC/SEM din 6 martie 2025, HAS a emis o opinie nefavorabilă privind accesul timpuriu al medicamentului Calquence (acalabrutinib) pentru această indicație.

NICE/SMC

Conform informațiilor de pe site-urile oficiale NICE și SMC, nu există publicate până la data prezentă rapoarte de evaluare pentru medicamentul Calquence (acalabrutinib), pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWiG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWiG A25-89/25.09.2025 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional pentru *acalabrutinib în asociere cu bendamustină și rituximab pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem*, sunt prezentate sumarizat în tabelul nr. 1 de mai jos.

Tabel nr. 1. Acalabrutinib - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
Adulți cu limfom cu celule de manta netratat anterior pentru care transplantul autolog de celule stem nu este indicat ^{b, c}	Terapie individualizată ^{d, e} , cu posibilitatea de a alege între: - Rituximab în combinație cu CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) ^f - VRCAP (bortezomib + rituximab + ciclofosamidă + doxorubicină + prednison) - BR (bendamustină + rituximab) ^g , dacă se obține o remisie completă sau parțială după terapia de inducție cu R-CHOP sau BR urmată de - Terapie de întreținere cu rituximab ^h	- Pacienți pentru care bendamustina + rituximab este o terapie individualizată adecvată: dovezi ale unui beneficiu mai mic - Pacienți pentru care bendamustina + rituximab nu este o terapie individualizată adecvată: beneficiul adițional nedovedit

^aEste prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.

^bConform Comitetului Federal Comun (G-BA), în această indicație terapeutică, se presupune că pacienții cu limfom cu celule de manta au indicație pentru terapie antineoplazică sistemică datorită unui stadiu avansat corespunzător al bolii, în special în ceea ce privește evoluția simptomatică. Prin urmare, o strategie de observare și așteptare (Watch & Wait), printre alte opțiuni, nu reprezintă o opțiune. În plus, se presupune că nu există nicio indicație pentru radioterapie în momentul tratamentului.

^cConform G-BA, se presupune că populația țintă din indicație nu include pacienți cu stare generală precară sau afectată.

^dTermenul „terapie individualizată” este utilizat în locul termenilor utilizați anterior, cum ar fi „terapie specifică pacientului” sau „terapie conform recomandărilor medicale”. Aceasta se aliniază cu termenii utilizați în procedurile de evaluare europeană a sănătății și siguranței (EU-HTA).

^eConform G-BA, pentru implementarea terapiei individualizate într-un studiu comparativ direct, este de așteptat ca medicii din studiu să aibă de ales între mai multe opțiuni de tratament disponibile, permițând o decizie individualizată privind tratamentul (studiu multi-comparator). Selecția și, dacă este necesar, restricționarea opțiunilor de tratament trebuie justificate. Decizia individualizată privind tratamentul comparativ trebuie luată înainte de alocarea grupului (de exemplu, randomizare). Acest lucru nu afectează ajustările necesare ale tratamentului pe parcursul studiului (de exemplu, din cauza simptomelor emergente etc.).

^fTerapia de inducție cu R-CHOP este prezentată în Partea A, Secțiunea XXVI din Anexa VI la AM-RL „Rituximab în limfomul cu celule de manta”.

^gTerapia de inducție cu BR nu este aprobată pentru această indicație. Conform G-BA, sunt disponibile date din studii randomizate pentru BR în această indicație în comparație cu R-CHOP.

^hConform G-BA, terapia de întreținere cu rituximab este recomandată după inducția cu R-CHOP și BR, în conformitate cu ghidurile actuale. Rituximab nu este aprobat pentru utilizare după terapia de inducție cu BR. Utilizarea off-label a rituximabului după tratamentul cu R-CHOP este prescrisă conform Anexei VI a AM-RL. Pentru utilizarea rituximabului ca terapie de întreținere după terapia de inducție cu BR, ghidurile actuale se referă la un studiu randomizat de fază II și un studiu de cohortă retrospectiv.

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

Conformul informațiilor postate pe site-ul autorității, G-BA urmează să emită decizia finală în ceea ce privește beneficiul adițional al terapiei asociate *acalabrutinib + bendamustină și rituximab pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem*, estimativ la jumătatea lunii decembrie 2025 (*Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acalabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, nicht für ASCT geeignet, Erstlinie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) - Gemeinsamer Bundesausschuss*).

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Acalabrutinibum și DC Calquence 100 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9. în 3 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Germania și Luxemburg – rambursare națională și Grecia – rambursare individuală din fonduri publice.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Linfomul cu celule de manta (LCM) reprezintă cea mai agresivă entitate dintre așa-numitele limfoame non-Hodgkin indolente (LNH). Boala devine, în general, agresivă și refractară la chimioterapie, ceea ce explică de ce LCM este asociat cu unul dintre cele mai slabe prognosticuri în rândul LNH cu celule B, cu o supraviețuire mediană la diagnostic de 3-4 ani, indiferent de vârsta pacienților (7).

Aproximativ 6% dintre toți pacienții cu limfom non-Hodgkin (LNH) cu celule B prezintă subtipul de limfom cu celule de manta (LCM), majoritatea fiind persoane în vârstă: vârsta mediană la momentul diagnosticului este de 69 până la 71 de ani. Prognosticul este agravat de vârsta înaintată, starea generală precară și prezența comorbidităților, iar în prezent nu există scheme curative.

Pacienții vârstnici cu LCM au adesea un diagnostic tardiv, deoarece cancerul este frecvent diagnosticat greșit ca o afecțiune mai ușoară, iar simptomele inițiale pot fi subtile sau absente. Acest lucru poate duce la un diagnostic în stadiu avansat, aproximativ 70% dintre pacienți fiind diagnosticați în stadiul 4, când cancerul s-a răspândit deja (9).

Datorită naturii agresive a bolii, majoritatea adulților vârstnici cu LCM nu obțin de obicei remisii durabile, recidiva sau progresia bolii apărând adesea în decurs de 2 până la 3 ani. Având în vedere ratele ridicate de recidivă, s-au depus eforturi semnificative pentru a dezvolta tratamente pentru pacienții cu LCM recidivant/refractor. Introducerea primului inhibitor de tirozin kinază Bruton (BTKi), ibrutinib, în noiembrie 2013, a oferit o opțiune de tratament importantă pentru pacienții care au prezentat recurență sau progresie a limfomului după cel puțin o linie anterioară de tratament. Mai recent, au devenit disponibile opțiuni mai noi de tratament pentru pacienții recidivanți/refractari, cum ar fi BTKi de a doua generație și terapia cu celule T ale receptorului antigenului himeric (CAR). Pe lângă disponibilitatea acestor opțiuni mai noi de tratament pentru LCM, există mai multe investigații în curs de desfășurare care testează terapii noi, cum ar fi inhibitorii BCL-2, BTKi-urile non-covalente și agenții care vizează receptorul orfan 1 (ROR-1), de tip tirozin kinază. În plus, multe dintre aceste terapii inovatoare s-au dovedit

promițătoare pentru utilizarea ca primă linie terapeutică în LCM, cum ar fi BTKi-urile în combinație cu bendamustină-rituximab sau BTKi-urile în locul transplantului autolog de celule stem (TACS).

Populația eligibilă pentru indicația Calquence supusă evaluării este reprezentată de pacienții adulți cu LCM, cu vârsta ≥ 65 de ani, naivi la tratament și care nu sunt eligibili pentru TACS.

Există foarte puține date din literatura de specialitate și din practica clinică curentă (RWD) referitoare la estimarea supraviețuirii globale mediane (OS) a acestor pacienți la diagnostic.

În general, trialurile clinice de primă linie pentru LCM (care au condus la autorizarea unor terapii moderne) raportează mediane OS/PFS după tratament și tind să includă pacienți cu MIPI și ECOG mai favorabile; medianele OS raportate în aceste RCT-uri sunt, în multe cazuri, mai mari (de ex. 4–6+ ani în serii selectate).

În contrast, registrele populaționale și studiile real-world, care includ pacienți mai în vârstă și cu comorbidități relevante, raportează mediane OS mai mici — frecvent în intervalul ~ 2 –4 ani pentru populațiile netratate anterior și vârstnice. Această discrepanță reflectă selecția favorabilă din RCT-uri și necesitatea utilizării datelor real-world pentru a sublinia relevanța terapeutică a acestei indicații în practica reală.

Prezentăm mai jos o sinteză a datelor obținute pentru OS mediană la pacienții cu LCM, cu vârsta ≥ 65 ani, neeligibili pentru transplant.

Context: Valorile prezentate provin din registre populaționale și studii real-world; definițiile populațiilor, perioadele studiate și cutoff-urile de vârstă variază, deci comparațiile trebuie făcute cu precauție.

1. Datele din registrele populaționale suedeze (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39695084/>), care au stat la baza estimării OS și PFS de la diagnostic, la un număr de 476 de pacienți vârstnici cu LCM cu vârsta ≥ 80 ani și comorbidități prezente la 75% dintre aceștia, diagnosticați în perioada 2000-2019, arată că pacienții au avut o OS mediană mai scurtă raportat la comparator: **1,5 ani**, Î 95% 1,2–1,9, față de 5,1 ani, Î 95% 4,9–5,3 (82% [371/455] dintre pacienți au primit tratament oncologic activ de primă linie), iar OS mediană pentru pacienții „watch-and-wait” (aflați sub monitorizare) a fost de **2,7 ani** de la diagnosticare (IC 95%, 1,6–4,1), în timp ce OS mediană pentru pacienții care nu au primit niciun tratament a fost de **0,5 ani** (IC 95%, 0,3–1,0) (ceea ce evidențiază impactul prognostic nefavorabil al vârstei și comorbidităților).

2. Analizele populaționale din UK (<https://ashpublications.org/blood/article/128/22/1112/96275/Mantle-Cell-Lymphoma-Management-and-Outcome-in-the>), care au inclus un număr de 327 pacienți cu LCM nou diagnosticați în perioada 2004-2015, cu o vârstă mediană la diagnostic de 74 de ani (interval 39-96 ani), dintre care 263 (80%) au primit chimioterapie de primă linie (vârsta mediană 73,2 ani) și 20 (6%) au suferit un transplant autolog (ASCT), precum și

3. Studiul observațional al Grupului Nordic Lymphoma (RWD colectate din registrele de Limfoame suedeze și daneze)

(<https://ashpublications.org/blood/article/124/8/1288/33542/Real-world-data-on-primary-treatment-for-mantle>), care a inclus un număr de 1389 pacienți cu LCM diagnosticați în perioada 2000-2011, cu o vârstă mediană la diagnostic de 71 de ani, dintre care 929 pacienți au avut > 65 ani și 78% (683) dintre aceștia au primit terapie sistemică, raportează valori medii comparabile ale OS mediane (**≈2,4–4,7 ani**), cu variații în funcție de perioada analizată și strategia terapeutică.

4. În schimb, datele istorice olandeze (Velders 1996: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8648383/>) arată o mediană OS de doar **2,6 ani**, confirmând persistența unei supraviețuiri limitate la populațiile diagnosticate în perioadele mai vechi (1981-1989) sau la pacienții mai fragili.

5. Registrele din SUA (SEER: <https://seer.cancer.gov/>, NCDB: National Cancer Database (NCDB) | ACS), oferă rezultate similare: mediane OS între **3 și 5 ani** pentru populația generală cu LCM, cu valori semnificativ mai mici pentru subgrupurile ≥ 70 ani. Aceste analize sunt utile ca referință internațională, însă trebuie interpretate cu prudență, întrucât includ și pacienți tratați conform standardelor americane (ex. BTKi) și au metodologii diferite de raportare.

Constatări:

- Nu există dovezi că pacienții cu LCM, cu vârsta între 65–79 ani, netratați anterior (watch-and-wait), ar avea mediana OS < 24 luni (reamintim că abordarea „watch-and-wait” este utilizată pentru pacienții cu LCM indolent - cu creștere lentă, care nu prezintă simptome, deoarece îi ajută să evite potențialele efecte secundare ale tratamentului până la apariția simptomelor sau progresia bolii; în unele cazuri, tratamentul timpuriu poate să nu îmbunătățească supraviețuirea globală, dar poate afecta negativ calitatea vieții din cauza efectelor secundare). LCM cu evoluție indolentă reprezintă un procent relativ mic, de 10-20% din totalitatea cazurilor de LCM.

Observație: se presupune că pacienții vârstnici cu LCM netrat anterior și ineligibili pentru TACS au indicație pentru terapie antineoplazică sistemică datorită unui stadiu avansat corespunzător al bolii, în special în ceea ce privește evoluția simptomatică. Prin urmare, o strategie de observare și așteptare (watch & wait), nu reprezintă o opțiune.

- mediana OS < 24 luni apare doar la pacienții cu LCM, cu vârsta ≥ 80 ani sau la cei foarte fragili care nu primesc niciun tratament.

- În general, mediana OS pentru pacienții 65–79 ani, cu MIPI scăzut și/sau boală indolentă, se situează între 40 și 70 luni, uneori mai mult (de reținut că acești pacienți au urmat un tratament de primă linie).

În concluzie, supraviețuirea globală mediană în populațiile real-world, mai ales la pacienții ≥ 65 ani ineligibili pentru transplant, este consistent mai mică decât cea observată în studiile clinice randomizate (de ex. ECHO), unde selecția favorizează pacienți cu **MIPI scăzut, ECOG 0-1 și fără comorbidități majore.**

Prin urmare, în evaluarea beneficiului clinic al asocierii *acalabrutinib + BR*, considerăm că utilizarea **valorilor OS din registrele populaționale** reprezintă o referință realistă pentru estimarea supraviețuirii la diagnostic, subliniind astfel relevanța terapeutică a acestei indicații în practica reală.

*Având în vedere datele prezentate anterior, considerăm că asocierea *acalabrutinib + BR* se adresează, în ansamblu, pacienților cu LCM cu vârsta ≥ 65 ani, ineligibili pentru TACS, netratați anterior, care în practica clinică reală prezintă la diagnostic un LCM agresiv cu evoluție rapidă (70% fiind diagnosticați în stadiul avansat 3-4) și comorbidități asociate și a căror OS mediană la diagnostic e puțin probabil să depășească 24 de luni.*

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

- a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**
- b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Conform datelor de eficacitate ale studiului ECHO prezentate mai sus, Acalabrutinib în asociere cu bendamustină și rituximab (A-BR) a demonstrat superioritate față de placebo în asociere cu bendamustină și rituximab (P-BR) în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii în populația ITT (RR stratificat = 0,73; ÎI 95% [0,57; 0,94]; $p < 0,016$ (valoarea prag a analizei intermediare este $p = 0,030$), reprezentând o diferență estimată de 9% a raportului PFS dintre cele două grupuri. După o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 49 de luni și observarea a 247 de evenimente (față de 228 așteptate), **supraviețuirea mediană fără progresie (evaluată orb de IRC) a fost de 66,4 luni (55,1 – 100 luni) în grupul A-BR față de 49,6 luni (36,0 – 64,1 luni) în grupul P-BR.**

Nu s-a observat nicio diferență între cele două grupuri în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv, care a fost de 91,0% în grupul A-BR față de 88,0% în grupul P-BR ($p = 0,22 > 0,05$), ceea ce a întrerupt analiza următoarelor criterii de evaluare prioritizate.

Până la data cutoff 12 august 2024, supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă pentru niciunul dintre grupurile de tratament. Un număr de 105 pacienți (35,1%) au decedat în grupul A-BR față de 113 pacienți (37,8%) în grupul P-BR. Cu toate acestea, majoritatea pacienților (75,8%) care au progresat în brațul placebo au primit în cele din urmă terapie antineoplazică ulterioară (TKi – un procent de 90,7%) la apariția recidivei, fie în cadrul studiului, fie în afara acestuia; în principal, majoritatea pacienților care au decedat în brațul placebo nu au primit un BTKi.

Profilul de siguranță al asocierii *acalabrutinib – BR* a fost mai puțin favorabil decât cel al bendamustinei + rituximab. Ratele mai mari ale evenimentelor adverse în brațul de tratament cu *acalabrutinib* s-au datorat probabil, parțial duratei mai lungi a tratamentului cu *acalabrutinib* față de placebo, cu toate că ajustarea ratelor de incidență la durata expunerii a atenuat diferențele între brațe. Acest studiu a fost efectuat în timpul pandemiei de COVID-19. Evenimentele adverse legate de COVID-19 de gradul 3 sau mai mare, inclusiv cele care au dus la întreruperea tratamentului și deces, au fost mai frecvente în brațul de tratament cu *acalabrutinib*. În ciuda pandemiei, criteriul de

evaluare principal a fost atins; în plus, atunci când decesele legate de COVID-19 au fost cenzurate, beneficiul PFS a rămas semnificativ.

Se remarcă faptul că, conform opiniei de specialitate, pacienții incluși în studiu au avut un scor prognostic MIPI care pare mai favorabil decât cel al pacienților întâlniți în practica clinică curentă, cu un scor MIPI scăzut și intermediar pentru aproximativ 76% dintre pacienții din studiu și un scor ECOG 0-1 de 93,8%. În același context, pacienții cu boli cardiovasculare considerate semnificative au fost excluși din studiu.

În concluzie, având în vedere rezultatele de eficacitate obținute pentru criteriul primar de evaluare, PFS, putem afirma că acalabrutinib + BR determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni, la pacienții adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratați anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul Orphanet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Orphanet clasifică limfomul cu celule de manta ca fiind o formă rară de limfom non-Hodgkin malign care afectează limfocitele B din ganglionii limfatici dintr-o regiune numită „zona de manta”(7), având o prevalență estimată la aproximativ 3,5 la 100.000 (0,35 la 10.000)(*Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf*).

Calcul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP Calquence: *Calquence trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m² se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m², pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.*

Cost anual Calquence: 1 cpr x 2 x 365 zile x 448,26 lei = 327.229,80 lei

Cost anual Bendamustina (s-a luat în considerare doza necesară pentru un pacient cu o suprafață corporală de 1,85 m² – 166,5 mg)

Cost 1 an B: 2 fl x 2 zile (Z1+Z2) x 6 cicluri x 463,72 lei/fl = 11.129,28 lei

Cost anual Rituximab (s-a luat în considerare doza necesară pentru un pacient cu o suprafață corporală de 1,85 m² – 693,75 mg)

Inițiere: (1 fl [50 ml] x 2735,8 lei + 2 fl [10 ml] x 552,27 lei) x 1 zi x 6 cicluri

Menținere: (1 fl [50 ml] x 2735,8 lei + 2 fl [10 ml] x 552,27 lei) x 1 zi x 3 cicluri

Cost 1 an R: (1 fl [50 ml] x 2735,8 lei + 2 fl [10 ml] x 552,27 lei) x 1 zi x 9 cicluri = 34.563,06 lei.

Cost anual Acalabrutinib + BR/an/pacient: 372.922,14 lei.

Tabel nr.2: Calculul costurilor terapiei Acalabrutinib + BR/an/pacient

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost terapie 1 ani (lei)
Cost anual Acalabrutinib + BR/pacient/an: 372.922,14 lei					
Acalabrutinibum	Calquence 100 mg cpr film	Cutie x 60 cpr film	26895,73	448,26	327.229,80
Bendamustinum	Bendamustină Accord 2,5 mg/ml	Cutie x 5 fl x 50 ml (100 mg/fl)	2318,60	463,72	11.129,28
Rituximabum	Rixathon 100 mg	Cutie x 3 fl x 10 ml (100 mg/fl)	1656,81	552,27	34.563,06
	Rixathon 500 mg	Cutie x 2 fl x 50 ml (500 mg/fl)	5471,60	2735,80	

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

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
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	
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 3 - 7 state membre ale UE și Marea Britanie	10
3.5. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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	45*
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare 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, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	85

*) Cele 45 de puncte substituie punctajul acordat pentru rapoartele autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Franța (HAS), Marea Britanie (NICE/SMC) și Germania (IQWiG/G-BA) descrise la pct. 1 și 2 ale tabelului.

6. CONCLUZII

- Limfomul cu celule de manta (LCM) reprezintă o formă rară de limfom non-Hodgkin malign (LNH) care afectează limfocitele B din regiunea ganglionului limfatic numită „zona mantalei”. De obicei, pacienții cu LCM prezintă afectarea mai multor ganglioni limfatici, putând fi afectate și unul sau mai multe organe (în special tractul gastrointestinal) și măduva osoasă. Aceste simptome afectează semnificativ calitatea vieții pacienților, majoritatea trăind cu teama constantă de recurență, în special cei al căror limfom a recidivat deja.
- După o perioadă mediană de urmărire de aproximativ 49 de luni, datele de eficacitate ale studiului ECHO au evidențiat pentru criteriul primar de eficacitate, valori ale supraviețuirii mediane fără progresie, PFS, de 66,4 luni (55,1 – 100 luni) în grupul Acalabrutinib-BR față de 49,6 luni (36,0 – 64,1 luni) în grupul Placebo-BR. De menționat profilul de siguranță mai puțin favorabil al terapiei asociate Acalabrutinib + BR comparativ cu tratamentul cu bendamustină + rituximab.
- Se remarcă faptul că, conform opiniei de specialitate, pacienții incluși în studiu au avut un scor prognostic MIPI care pare mai favorabil decât cel al pacienților întâlniți în practica clinică curentă, cu un scor MIPI scăzut și intermediar pentru aproximativ 76% dintre pacienți, un scor ECOG 0-1 de 93,8% și absența comorbidităților semnificative.
- La data prezentei evaluări, este disponibil în regim compensat Rituximab ca tratament de linia 1, a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice pentru tipul de limfom cu celule de manta (LCM) ce exprimă markerul celular pan-B, CD20, conform ghidurilor ESMO și NCCN (*Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar) - OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat*), medicament care nu deține o autorizație de punere pe piață pentru tratamentul LCM.
- Prin urmare, Acalabrutinib + BR reprezintă singura terapie disponibilă care se adresează pacienților adulți cu LCM netratat anterior, care nu sunt eligibili pentru TACS și pentru care nu există o altă alternativă terapeutică autorizată și compensată.

În concluzie, în acord cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI ACALABRUTINIBUM și DC CALQUENCE 100 mg comprimate filmate, pentru indicația:

„Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)”, întrunește punctajul de **inclusiune necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI ACALABRUTINIBUM și DC Calquence 100 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: „Calquence în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)”.

Referințe bibliografice:

1. RCP CALQUENCE: Calquence, INN- acalabrutinib
2. EPAR calquence: Calquence, INN-acalabrutinib
3. ESMO 2025: Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†
4. AVIS HAS: calquence_decision_et_avis_ct_ap446.pdf
5. IQWiG: [A25-89] Acabrutinib (Mantelzell-Lymphom; Kombination mit Bendamustin und Rituximab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
6. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Acabrutinib (Neues Anwendungsgebiet: Mantelzell-Lymphom, nicht für ASCT geeignet, Erstlinie, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) - Gemeinsamer Bundesausschuss
7. Orphanet: Mantle cell lymphoma
8. Acabrutinib Plus Bendamustine-Rituximab in Untreated Mantle Cell Lymphoma | Journal of Clinical Oncology
9. Annals of Lymphoma 2022, Older patients with mantle cell lymphoma: initial and subsequent therapies—a narrative review: <https://aol.amegroups.org/article/view/8869/html>

Raport finalizat în data de: 17.11.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu