MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VENETOCLAX

INDICAȚIA: ***administrat în asociere cu obinutuzumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior***

Data depunerii dosarului	**26.06.2020**
Numărul dosarului	**10324**

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin introducerea unei noi linii de tratament

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VENETOCLAX

1.2.1. DC: VENCLYXTO 10 mg, 50 mg, 100 mg comprimate filmate

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: DCI cunoscută

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

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentraţii	**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 conform ordinului Ministrului Sănătății nr. 1165/2020 :

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	1) 435.59 le 2) 982.66 lei 3) 1894.53 lei 4) 3718.21 lei 5) 29249.57 lei
Preţul 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. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului :

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Venclyxto administrat în asociere cu obinutuzumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior.	Doza iniţială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile. Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice de 400 mg conform indicaţiilor din Tabelul 1. Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie. Obinutuzumab 100 mg se administrează în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2. 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri. Se începe schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) în Ciclul 1 Ziua 22 și se continua până la Ciclul 2 Ziua 28. După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12.	Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

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

Insuficienţă hepatică

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată.Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă o scădere a dozei cu cel puțin 50% în timpul tratamentului. Acești pacienți trebuie să fie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.

Copii şi adolescenţi

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea venetoclax la copii cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt date disponibile.

Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru *aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate,*

republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Venetoclax este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% SECŢIUNEA C, SECŢIUNEA C2, *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie, pozitia 122, notat cu **[1].*

Condițiile de rambursare si protocolul terapeutic corespunzătoare medicamentului Venetoclax ca terapie pentru indicația menționată la pct. 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

INDICAŢIE:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

*- Pacienţii **adulţi** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatică cronică (LLC) - în monoterapie***

***a.** în prezenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi adulţi care nu sunt eligibili pentru sau au avut eşec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.*

***b.** în absenţa deleţiei 17p sau a mutaţiei TP53 - pacienţi care au avut eşec atât la chimioterapie şi imunoterapie cât şi la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.*

*- Venclyxto administrat **în asociere cu rituximab** este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puţin un tratament.*

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la iniţierea tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conţin sunătoare

- Sarcina şi alăptarea.

- Insuficienţa hepatică severă

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie iniţiat sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• ***Doza recomandată:***

Calendarul de titrare a dozei

Doza iniţială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicaţiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea repetată a încărcăturii tumorale şi a riscului de apariţie a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creşterii dozei

Săptămâna	*Doza zilnică de venetoclax*
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 şi ulterior	400 mg

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei şi a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab

Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariţiei ineficacităţii.

- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghiţite.

- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineaţa pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.

- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla şi de fruct stea (carambola).

• ***Prevenirea apariţiei sindromului de liză tumorală:***

o Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

o Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei.

o Riscul de apariţie a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulţi factori:

- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) ≥ 25 x 10^9/l] creşte riscul apariţiei SLT în momentul iniţierii tratamentului cu venetoclax.

- funcţia renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min contribuie la creşterea suplimentară a riscului

o Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

o ***Măsuri:***

- *Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)*

- *Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.*

- *Hidratare. Pacienţii trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele iniţierii tratamentului ca şi la fiecare creştere ulterioară a dozei. În funcţie de starea clinică şi de riscul general de SLT ca şi în cazul pacienţilor ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.*

- *Medicamente care scad acidul uric. La pacienţii cu concentraţii crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de iniţierea tratamentului cu venetoclax şi pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.*

- *Analize de laborator.*

***a**. Înainte de administrarea dozei:*

- *efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienţilor înainte de administrarea dozei iniţiale, în vederea evaluării funcţiei renale şi a corectării valorilor anormale preexistente.*

- *testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creştere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.*

***b**. După administrarea dozei:*

- *pentru pacienţii cu risc de apariţie a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore şi la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.*

- *dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.*

- *nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.*

- *acelaşi program de monitorizare se va efectua la iniţierea dozei de 50 mg şi după aceea la pacienţii care continuă să fie cu risc la creşterea ulterioară a dozei.*

- *Spitalizare. În funcţie de evaluarea medicului, unii pacienţi, mai ales cei cu risc crescut de apariţie a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie şi*

monitorizare mai susţinute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea şi în cazul următoarelor creşteri ale dozei.

• ***Ajustarea dozelor:***

a. Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.

- În cazul evenimentelor de SLT manifestat 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 (vezi tabel).

- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SIT, trebuie să se respecte instrucţiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală.

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariţiei:

- *oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,*
- *neutropeniei de grad 3 sau 4 însoţită de infecţie sau febră, sau*
- *a toxicităţii hematologice de grad 4, cu excepţia limfopeniei.*

- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul iniţial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeaşi doză.

- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou şi în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.

- Pentru pacienţii care necesită o scădere a dozei la mai puţin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

- La pacienţii 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 apariţie a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT şi al altor tipuri de toxicitate

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 săptămână înainte de creşterea acesteia.	

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A creşte expunerea la venetoclax şi poate creşte riscul de apariţie a SLT şi a altor fenomene toxice.

• *<u>Perioada de iniţiere şi de ajustare a dozei</u>*

- Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A

- Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderaţi ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.

- În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza iniţială de venetoclax şi dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puţin 50%.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.

• *<u>După terminarea perioadei de ajustare a dozei</u>*

- Pentru pacienţii care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderaţi ai CYP3A şi cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.

- Pacienţii trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate şi poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.

- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• ***Omiterea unei doze***

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeaşi zi.

- În cazul în care pacientul a omis o doză şi au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

• ***Durata tratamentului:***

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient în monoterapie sau 24 luni în combinaţie cu rituzimab.

REACŢII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie

- Infecţii: infecţii ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecţii ale căilor urinare

- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creşterea creatininei

- Tulburări gastro-intestinale: greaţă, vărsături, diaree, constipaţie

- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII

- ***Insuficienţa renală***

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (CICr ≥ 30 ml/min şi < 90 ml/min).

- La pacienţii cu insuficienţă renală (CICr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie şi monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariţie a SLT în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Venetoclax poate fi administrat pacienţilor cu insuficienţă renală severă numai dacă beneficiul depăşeşte riscul şi aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariţie a SLT.

- ***Insuficienţa hepatică.***

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendinţă de creştere a incidenţei reacţiilor adverse la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de iniţiere a tratamentului şi în timpul perioadei de ajustare a dozei.

- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

- ***Neutropenie.***

- La pacienţii trataţi cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.

- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienţii cu neutropenie severă.

- În cazul oricăror semne de infecţie, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

- ***Imunizare.***

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul şi după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

- ***Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepţia la femei.***

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax şi timp de cel puţin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax şi timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaşte dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale şi de aceea femeile care utilizează contracepţie hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

- ***Sarcina şi alăptarea.***

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

- ***Fertilitate.***

- Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienţi de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESCRIPTORI:

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Leucemia limfocitară cronică (LLC)

Leucemia este un tip de cancer al sângelui sau a măduvei osoase caracterizată printr-o creștere anormală a numărului leucocitelor din sânge. Mai exact, leucemia limfocitară cronică (LLC) este un sindrom limfoproliferativ cronic caracterizat prin proliferarea clonală și acumularea de limfocite cu aspect morfologic relativ matur, dar cu funcție imatură (=celule canceroase) care înlocuiesc limfocitele normale din măduva osoasa hematogena si din ganglionii limfatici. [2,3] Ulterior, prin progresia bolii, acestea se acumulează și în alte organe (splină, ficat ș.a.m.d.), determinând mărirea în volum a organelor respective. Acest fenomen rezultă mai degrabă prin inhibarea apoptozei decât prin proliferare.

Deși este o boală ce evoluează lent, prin acumularea de limfocite, o proporție semnificativă a pacienților dezvoltă o formă a bolii care evoluează rapid.

Este cea mai frecventă formă de leucemie la adult, reprezentând aproximativ 30% din leucemiile din țările occidentale. Apare predominant la persoanele de peste 50-55 ani, fiind rar întâlnită înainte de 40 de ani (doar 10% din cazuri). [9]

Aproximativ o treime dintre cazurile de leucemii nou diagnosticate sunt LLC, iar la nivel global se înregistrează anual aproximativ 110.000 cazuri noi de LLC.[9]

Conform OrphaNet, leucemia limfocitară cronică este o boală rară[10], având o prevalență de 1-5/10.000 conform listei cu bolile rare listate în ordine alfabetică, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&MISSING%20CONTENT=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell%20chronic%20lymphocytic%20leukemia&search=Disease_Search_Simple

Diagnostic

În prezența unui număr mare de celule B (cel puțin 5000/ microlitru sânge periferic) diagnosticul de LLC este pus de regulă prin imunofenotipare. Celulele LLC co-exprimă CD5 și antigenele de suprafață CD19, CD20 și CD23. Expresia CD20 poate, de asemenea, diferenția LLC de alte limfoame.

Diagnosticul de LLC este stabilit pe baza următoarelor criterii: [13]

- prezenţa în sângele periferic a unui număr ≥ 5000 de limfocite B monoclonale/µl pe o perioadă de cel puţin 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 şi cu un nucleu dens fără nucleoli delimitaţi şi prezintă cromatina parţial agregată (limfocite atipice mari, sau prolimfocite pot fi prezente pe frotiul de sânge).

Ghidul ESMO recomandă mai multe examinări înainte de inițierea tratamentului LLC[44]

- Anamneza, examen fizic și status de performanță (inclusiv palparea atentă a tuturor regiunilor ganglionare, a splinei și a ficatului)
- Hemoleucogramă completă și formulă leucocitară
- Biochimie serică, inclusiv lactat dehidrogenaza (LDH), imunoglobuline serice si test direct la antiglobuline
- Teste citogenetice (FISH) pentru del (17p)/ teste de genetică moleculară pentru mutația TP53
- Puncție – aspirație și biopsie medulară (numai în cazul în care este indicată clinic)
- Înainte de chimio-imunoterapie sau de transplantul alogenic de celule stem (alloTCS), trebuie să fie evaluat statusul infecțiilor relevante [hepatita B și C, citomegalovirus (CMV), virusul imunodeficienței umane (HIV)] pentru a evita reactivarea virusului.

Obiectivele terapeutice au evoluat de la metode paliative la includerea obiectivelor precum supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP), răspunsului complet (RC) și negativarea bolii minime reziduale (BMR).[45]

STADIALIZARE ȘI INDICAȚIA DE TRATAMENT

Supraviețuirea mediană în leucemia limfocitară cronică este estimată utilizând două sisteme de stadializare: Rai și Binet. **Stadializarea este necesară în vederea stabilirii tipului de tratament de urmat** și, de asemenea, **prognosticul pacientului la tratament.** Cele două sisteme de stadializare sunt folosite la nivel mondial atât în practica clinică, cât și în studiile clinice, pentru evaluarea pacienților cu LLC[15] și se bazează pe examinarea fizică și pe valorile standard de laborator, neimplicând imagistica.

Definițiile precise pentru inițierea terapiei au fost propuse de către Ghidul IwCLL.[223] care definește boala activa sau simptomatică (cel puțin unul dintre următoarele criterii trebuie îndeplinit):

1. Insuficiența medulara progresivă manifestată prin dezvoltarea/agravarea anemiei si/sau trombocitopeniei (Hb < 10 g/dL sau trombocite <100 000/µL).
2. Splenomegalie masivă (> 6 cm sub rebordul costal) / progresivă / simptomatică.
3. Limfadenopatie masivă (≥ 10 cm in diametrul cel mai mare) / progresivă / simptomatică
4. Limfocitoza progresivă cu creștere ≥50% în 2 luni sau timpul de dublare limfocitară (LDT) sub 6 luni.
5. Complicații autoimune inclusive anemie sau trombocitopenie care nu răspund la corticosteroizi
6. Afectarea extranodală simptomatică sau funcțională (ex, piele, rinichi, plămâni, coloană vertebrală)
7. Oricare dintre următoarele simptome:
    a. Scădere ponderală ≥10% în ultimele 6 luni
    b. Status de performanţă ECOG 2 (incapabil de muncă sau de a desfășura activități uzuale)
8. Febră ≥ 38.0 °C cu durata de ≥2 săptămâni fără dovadă de infecție
9. Transpirații nocturne cu durata de ≥1 lună fără dovadă de infecție

EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Ghidul IwCLL[22] oferă o descriere detaliată în ceea ce privește evaluarea răspunsului la tratament.

Categoriile de răspuns sunt următoarele:

- remisiune completa,
- remisiune parțială,
- boală stabilă și progresivă
- boală refractară.

În plus, evaluarea bolii minime reziduale (BMR) este o categorie suplimentară și din ce în ce mai importantă de evaluare a răspunsului [23]

GRUP	PARAMETRU	Remisiune completă (RC)	Remisiune parțială (RP)	Boală progresivă (BP)	Boală stabilă (BS)
A	Ganglioni Limfatici	Niciunul ≥ 1,5 cm	Scădere ≥ 50% de la baseline*	Creștere ≥ 50% de la baseline sau de la răspuns	Modificare de la -49% la +49%
	Ficat și /sau Dimensiunile splinei	Splina < 13 cm Ficat normal	Scădere ≥ 50% de la baseline	Creștere ≥ 50% de la baseline sau de la răspuns	Modificare de la -49% la +49%
	Simptome constituționale	Niciunul	Oricare	Oricare	Oricare
	Număr limfocite circulante	Normal	Scădere ≥ 50% de la baseline	Creștere ≥ 50% față de baseline	Modificare de la -49% la +49%
B	Număr Trombocite	≥ 100 x 10^9/L	≥ 100 x 10^9/L sau creștere ≥ 50% față de baseline	Scădere ≥ 50% de la baseline secundar LLC	Modificare de la -49% la +49%
	Hemoglobină	≥ 11.0 g/dL (netransfuzat și fără eritropoietină)	≥ 11.0 g/dL sau Creștere ≥ 50% față de baseline	Scădere ≥ 2 g/dL de la baseline secundar LLC	Creștere < 11.0 g/dL sau < 50% față de baseline, sau scădere< 2 g/dl
	Măduvă osoasă	Normocelulară, fără celule LLC, fără B-lymphoid nodules	Prezența celulelor LLC, sau a B-lymphoid nodules, sau neefectuată	Creștere a celulelor LLC ≥ 50% la biopsii succesive	Nicio modificare în infiltratul medular

Eradicarea Bolii Minime Reziduale (BMR) impactează supraviețuirea fără progresie a bolii

Studiile clinice prospective au furnizat dovezi substanțiale conform cărora **terapiile care sunt capabile să eradice BMR au ca rezultat, de obicei, un rezultat clinic îmbunătățit pe termen lung**. [28-33] Valoarea evaluărilor

BMR a fost comparată cu evaluarea răspunsului clinic în LLC, la 554 de pacienți tratați în două studii randomizate ale Grupului German de lucru pentru LLC (CLL8 și CLL10) si in funcție de remisiunea obținută la finalul tratamentului este evidențiată in tabelul de mai jos:

		Supraviețuire fără progresie a bolii (SFP) mediană
Remisiune completă (RC)	BMR negativă (BMR -)	61 luni (>5 ani)
Remisiune parțială (RP)	BMR negativă (BMR -)	54 luni (4,5 ani)
Remisiune completă (RC)	BMR pozitivă (BMR +)	35 luni (~3 ani)
Remisiune parțială (RP)	BMR pozitivă (BMR +)	21 luni (<2ani)

Tratamentul în Leucemia Limfocitară Cronică (LLC)

LLC este extrem de heterogenă din punct de vedere clinic, în cea mai mare parte din cauza mutațiilor genelor regiunii variabile a lanțurilor grele de imunoglobuline (IGHV), aberațiilor genomice și mutațiilor genice recurente care se asociază cu evoluția clinică.[35,36] Transplantul alogeneic de celule stem este în continuare singura terapie curativă, deși limitată la un subset mic de pacienți tineri și potriviți.[37]

În ultimele două decade descoperirile din biologa genetică și moleculară au făcut mai bună înțelegerea LLC, conducând la identificarea de markeri asociați cu riscul de progresie și supraviețuire.

- aberațiile de TP53 prognozează o evoluție agresivă a bolii și rezistența la chemoimunoterapie (CIT).
- statusul mutațional al genelor imunoglobulinelor (IGHV) este asociat cu supraviețuirea, adică pacienții cu IGHV non-mutant au o evoluție mai agresivă a bolii decât cei cu gene IGHV mutante.
- parametrii relevanți de prognostic includ expresia de ZAP-70, CD38 și CD49d și concentrațiile serice de timidin-kinază și de β2-microglobulină.
- mutațiile sau delețiile precum NOTCH1 și SF3B1 sunt asociate cu supraviețuire redusă.

În ultimii 10 ani, chemoimunoterapia cu fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR) a fost cel mai eficient tratament, dar succesul său este limitat de comorbiditățile, vârsta și statusul fitness al pacienților [38-40] Cu toate

acestea, tratamentul pacienților cu risc crescut care prezintă del (17p) sau mutație de TP53 a demonstrat un rezultat slab. [41-43]

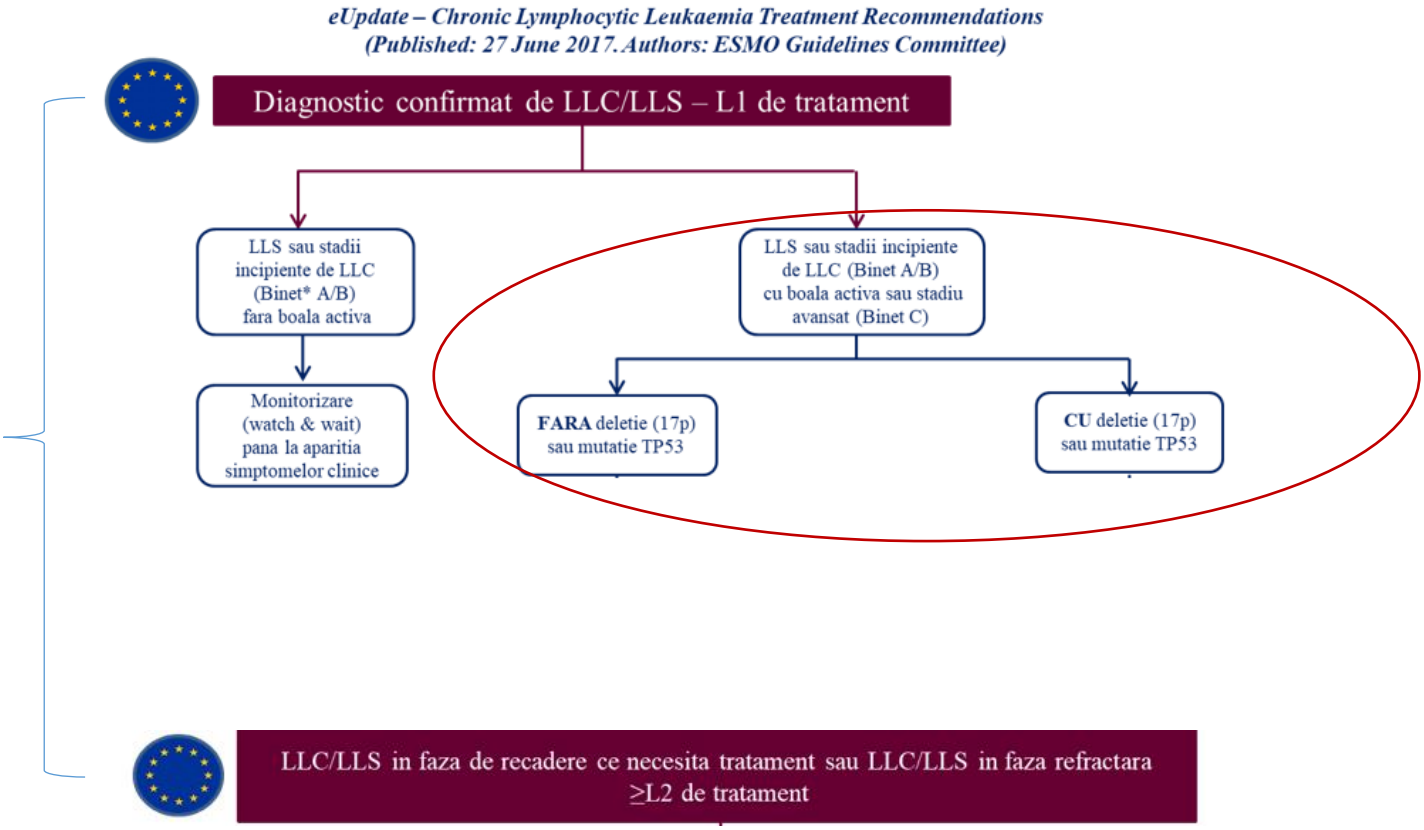
Noii agenți au condus la o schimbare de paradigmă în îngrijirea pacientului, de la tratamentul cu agenți nespecifici care afectează ADN-ului la „terapia țintită".

Progresele științifice recente în înțelegerea biologiei LLC au dus la dezvoltarea inhibitorilor cu moleculă mică care cu mecanismele cheie de supraviețuire au revoluționat terapia și au demonstrat efecte inegalabile la pacienți, indiferent de aberațiile genetice ale acestora determinând îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie a bolii (SFP) și a supraviețuirii globale (SG) în comparație cu chimioterapia.[47,48]

Întreruperea P53, un supresor tumoral crucial în multe tipuri de cancer, este cunoscută ca având un răspuns foarte slab la chemoimunoterapia combinată și, prin urmare, pacienții sunt tratați cu terapii moleculare în prima linie [47] Dacă statusul IGHV nu este mutat, acest lucru conferă o supraviețuire mai scăzută în comparație cu pacientul cu statusul IGHV mutat. [50,51]

Scopul tratamentului este de a optimiza rezultatele prin obținerea celui mai bun răspuns în contextul prezervării calității vieții pacienților.

Ghidurile terapeutice utilizate în practica clinică



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 4.2020 [15]

Schemele de tratament sugerate [a,b,c,d] **CLL/SLL fără del 17p/ mutația de TP53** **(ordine alfabetică)**		
Prima linie de tratament		
Pacienți fragili cu comorbidități semnificative (care nu pot tolera analogi purinici) sau pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienți mai tineri cu comorbidități semnificative (ClCr < 70 mL/min)	***Regim terapeutic preferat*** • Ibrutinib [f] (categoria 1) • Acalabrutinib [f] +/- obinutuzumab • **Venetoclax [f,g] + obinutuzumab**	***Alte scheme terapeutice recomandate*** - Bendamustine + anticorpi monoclonali anti-CD20 [d,h] (nu este recomandată pentru pacienții fragili) - Clorambucil + Obinutuzumab - Doze mari de metilprednisolon (HDMP) + rituximab (categoria 2B) - Ibrutinib [f] + Obinutuzumab (categoria 2B) - Obinutuzumab (categoria 2B) - Clorambucil (categoria 3) - Rituximab (categoria 3)
Pacienți cu vârste < 65 de ani fără comorbidități semnificative	***Regim terapeutic preferat*** • Ibrutinib [f] (categoria 1) • Acalabrutinib [f] +/- obinutuzumab • **Venetoclax [f,g] + obinutuzumab**	***Alte scheme terapeutice recomandate*** - Bendamustine + anticorpi monoclonali anti-CD20 [d,h,i] - FCR (fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab) [i,k] (preferat pentru pacienții cu CLL cu status nemutat al IGHV) - FR [k,i] - HDMP + rituximab (categoria 2B) - Ibrutinib f +rituximab (categoria 2B) - PCR (pentostatin, ciclofosfamidă, rituximab)(categoria 3)

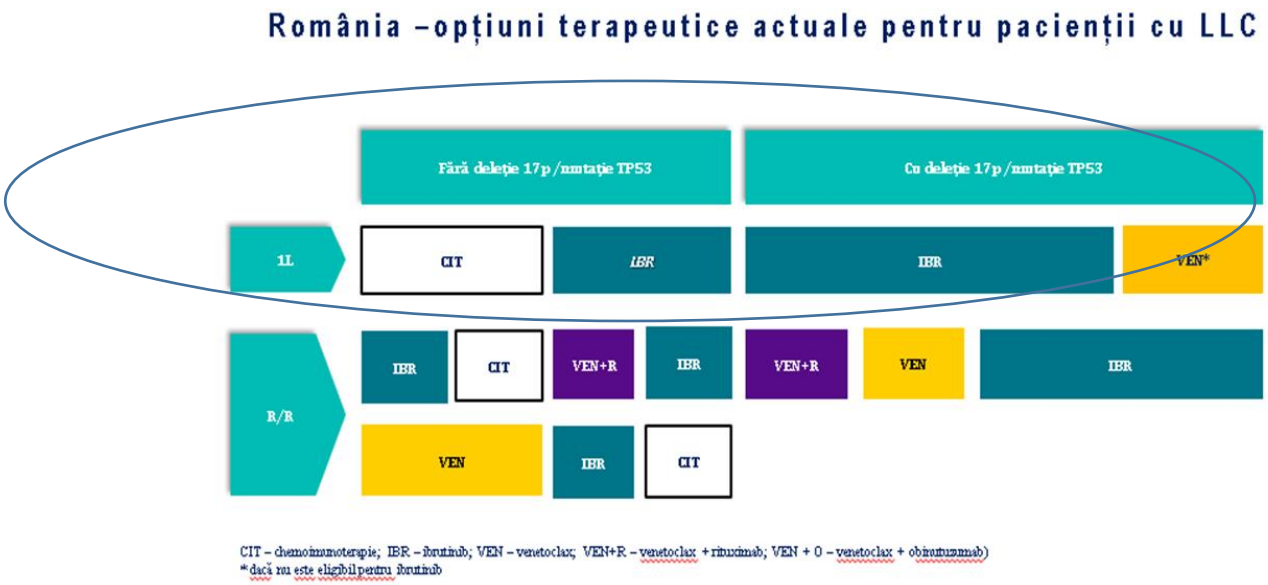
Schemele de tratament sugerate [a,b,c,d] **CLL/SLL cu del 17p/ mutația de TP53** **(ordine alfabetică)**
Tratament de primă linie

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Regim terapeutic preferat	***Alte scheme terapeutice recomandate***
• Acalbrutinib [f] +/- Obinutuzumab • Ibrutinib [f] • Venetoclax [f,g] + obinutuzumab	• Alemtuzumab [p] +/- rituximab • HDMP + rituximab • Obinutuzumab

In acest moment conform HG 720/2008 cu modificările și actualizările ulterioare și a Ord. MS/CNAS 1301/500/2008, pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică din România, au la dispoziție ca prima linie de tratament în regim de compensare 100% de următoarele opțiuni terapeutice:

- CIT – chemoimunoterapie (*fludarabina+clorambucil+**rituximab**; obinutuzumab+clorambucil; bendamustina+rituximab*)
- Inhibitori ai receptorilor celulelor B – Imbruvica (ibrutinib)
- Venetoclax



Inhibitorul BCL2 – Venetoclax – mecanism de acțiune

Proteina anti-apoptotică BCL2, un regulator important al căii apoptotice intrinsece [52] este supra-exprimată în celulele din leucemia limfocitară cronică, aceasta fiind, pe cale de consecință, o țintă terapeutică logică.[53-55] Venetoclax, un puternic inhibitor, înalt selectiv, al BCL2, administrat oral[56] acționează independent față de TP53 pentru a induce atât rate înalte de răspuns terapeutic cât și crescute calitativ. [57-59] 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.

Venetoclax: Date clinice în prima linie de tratament pentru LLC

Ca urmare a rezultatelor remarcabile pe care medicamentul venetoclax, în asociere cu obinutuzumab, le-a demonstrat în tratarea pacienților cu LLC netratată anterior:

1. Aprobarea Agenției Europene a Medicamentului pentru utilizarea venetoclax plus obinutuzumab la pacienții cu LLC netratată anterior în data de 12 martie 2020[76]
   - VENCLYXTO plus obinutuzumab este primul regim terapeutic combinat, fără chimioterapie, cu durată fixă de tratament (1an), aprobat de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior
   - Aprobarea se bazează pe datele din studiul de fază 3, CLL14, care a demonstrat că pacienții tratați cu VENCLYXTO plus obinutuzumab, pe o perioadă de 1 an, au avut rate superioare de supraviețuire fără progresie (SFP) și rate mai mari de boală minimă reziduală (BMR) nedetectabilă în comparație cu pacienții care primesc un standard de tratament cu chemoimunoterapie, obinutuzumab plus clorambucil

Studii de fază 3 în prima linie de tratament: Eficacitate

Studiu		Durata tratamentului (6 luni, 1 an, Până la progresie)	Follow-up	HR pentru PFS	SFP estimată la		RRG	CR/CRi	BMR SP/MO (ITT)
CLL14[80,81]	VenO		40 luni	0.31	82% 50%	36 luni	85% 71%	50% 23%	76%/57% 35%/17%
	OClb								
CLL11[82,83]	OClb		59 luni	0.49	40%* 14%*	36 luni	78% 65%	21% 7%	38%/20% 3%/3%
	RClb								
iLLUMINATE[84-85]	IO		48 luni	0.25	76%*,† 33%*,†	36 luni	91% 81%	41% 17%	36%/20% 20%/17%
	OClb								
RESONATE-2[86,87]	I		60 luni	0.15	70%* 12%*	60 luni	92%† 35%†	30%† 2%†	–
	Clb								
Alliance 202[88]	IR		38 luni	I vs BR: 0.39 IR vs BR: 0.38 IR vs I: 1.0	88% 87% 74%	36 luni	94% 93% 81%	12% 7% 26%	–/4% –/1% –/8%
	I								
	BR								
ECOG 1912[89,90]	IR		48 luni	0.39	89%* 71%*	36 luni	96% 81%	17% 30%	8%/– 59%/–
	FCR								

B, bendamustină; C, ciclofosfamidă; Clb, clorambucil; F, fludarabină; I, ibrutinib; O, obinutuzumab; R, rituximab; V, venetoclax

*** Estimat din graficele KM; † evaluarea CIE; ‡ BMR combinată SP sau MO**

Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab pentru tratamentul pacienților cu LLC netratată anterior, studiul BO25323 (CLL14) - tratament cu durată fixă – 12 luni[1]

CLL 14, un studiu randomizat (1:1), multicentric, deschis de fază 3, a evaluat eficacitatea și siguranța venetoclax + obinutuzumab față de obinutuzumab + clorambucil la pacienții cu LLC netratată anterior și comorbidități (scor total Cumulative Illness Rating Scale [CIRS] >-6 sau clearance al creatininei [ClCr]<-70ml/minut).

Beneficiul tratamentului cu venetoclax + obinutuzumab versus obinutuzumab + clorambucil asupra SFP a fost observat la următoarele subgrupuri: sex, vârstă, stadiul Binet la screening, ClCr estimat, del(17p)/mutație *TP53*, status mutațional *IgVH*.

Rezultatele (analiza primară) studiului CLL14:[1]

	Venetoclax + obinutuzumab (N = 216)	Obinutuzumab + clorambucil (N = 216)
Investigator		
SFP estimare pe 12 luni (95% IÎ)	94,6 (91,5 - 97,7)	92,2 (88,4 - 95,8)
SFP estimare pe 24 luni (95% IÎ)	88,2 (83,7 - 95,1)	64,1 (57,4 - 70,8)
CIE		
SFP estimare pe 12 luni (IÎ 95%)	94,6 (91.5, 97.7)	91,1 (87,3 – 95,1)
SFP estimare pe 12 luni (IÎ 95%)	88,6 (84,2 - 93)	63,7 (57 - 70,4)
Rata de răspuns		
RRG[b], % (IÎ 95%)	85 (79,2 – 89,2)	71 (64,8 – 77,2)
RC+RCi, (%)	50	23
Rata BRM negativă la sfârșitul tratamentului asociat[c]		
Sânge periferic, % (95% IÎ)	76 (69,17 – 81,05)	35 (28,83 - 41,95)
Măduva osoasă[d], % (95% IÎ)	57 (50,05 – 63,64)	17 (12,36 – 22,83)

Venetoclax plus obinutuzumab, în prima linie de tratament a demonstrat o SFP îmbunătățită comparativ cu CIT.[70]

- Strategia terapeutică cu CIT a fost tratarea cu mai multe cicluri (de obicei 6) până la remisiune, apoi observarea în remisiune până la progresie și retratament pentru boala recurentă activă, progresivă; **CIT nu a fost considerată curativă pentru majoritatea pacienților. Tratamentul combinate cu Venetoclax este foarte eficient în eliminarea LLC și este capabil să obțină remisiuni profunde pe o durată fixă de tratament**.[69,70]

- Negativarea BMR atât în măduva osoasă, cât și in sângele periferic a fost asociată cu rate mai lungi ale SFP și SG și este un obiectiv al tratamentului cu venetoclax pentru a permite terapia cu durată fixă cu interval liber de tratament.[71]

- Profilul de siguranță al ambelor tratamente din acest studiu nu a arătat semnale noi de siguranță sau incidențe mai mari ale efectelor toxice cunoscute. Efectele toxice din cele două grupuri de tratament au fost

similare ca severitate și diferențe semnificative au fost detectate numai în ceea ce privește incidența tulburărilor de metabolism și a afecțiunilor gastro-intestinale.[70]

De asemenea, adăugarea anticorpilor monoclonali anti-CD20 îmbunătățește răspunsurile, iar tratamentul cu durată fixă este recomandat pentru tratamentul de primă linie și pentru tratamentul LLC refractară/recăzută (LLC R/R). Există date clare care susțin utilizarea obinutuzumab cu venetoclax în tratamentul de primă linie și cu rituximab în LLC R/R. Negativarea BMR (nedetectabilă) cu tratamentul pe durată fixă se obține la majoritatea pacienților trataţi cu venetoclax. Acest lucru este relevant, deoarece oferă un potențial interval de remisiune fără tratament pentru majoritatea pacienților, care ar putea fi foarte lung pentru pacienții cu caracteristici favorabile ale bolii,(cum ar fi TP53 intactă și IGHV status mutat)[71]

Perioadă fixă de tratament sau tratament până la progresia bolii?

In contextul bugetar se caută soluții pentru a trata pacienții in condiții optime de eficienta si siguranță asigurând in același timp costuri predictibile . Un dezavantaj al medicației cu durată nedefinită de timp este reprezentat de impactul bugetar cumulativ. Fiecare pacient inițiat pe medicație care se administrează pe perioada nedeterminata presupune un efort financiar suplimentar care se adaugă cheltuielilor pe care asiguratorul deja le decontează, in acest caz întreruperea tratamentului fiind posibila doar in caz de progresie a bolii sau deces al pacientului.

Mai mult decât atât, mono terapia cu inhibitorii de kinaze conferă rareori remisiuni moleculare profunde și complete din cauza diferitelor mecanisme de adaptare care au fost descrise recent. Din aceste motive, s-au făcut eforturi în a descoperi terapii combinate cu durată fixă de tratament care, în ciuda duratei limitate de tratament, să demonstreze obținerea remisiunilor profunde și de lungă durată. Singurele concepte de tratament aprobate care îndeplinesc aceste criterii de cost-eficacitate demonstrând si un profil de siguranță favorabil sunt:

- schema terapeutică venetoclax plus rituximab pentru o perioadă fixă de tratament de 24 de luni (în LLC refractară sau recăzută) care la 2 ani după întreruperea tratamentului a avut SFP (supraviețuirea fără progresie a bolii) a fost de 68% pentru toți pacienții care au finalizat cei 2 ani de tratament și care au obținut remisiuni durabile cu negativarea BMR în sângele periferic. SG (supraviețuirea globală) la 4 ani a fost de 85% pentru pacienții tratați cu venetoclax plus rituximab în LLC refractar / recăzut . [95]

- venetoclax plus obinutuzumab, schema terapeutică cu durată fixă de 12 luni (LLC netratată anterior)[96] după o perioadă mediană de urmărire de 39.6 luni, a demonstrat eficacitate asociată cu o prelungire a SFP

comparativ cu clorambucil plus obinutuzumab (HR 0.31; 95% CI, 0.22-0.44;P<.0001). La 36 de luni, SFP a fost de 82% în brațul pacienților tratați cu venetoclax comparativ cu cei tratați cu clorambucil la care SFP a fost de 50%.[81]

Terapia cu ibrutinib necesita tratament pe termen lung (nedeterminat, până la progresia bolii). În cadrul studiului clinic RESONATE-2, care a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului de primă linie cu ibrutinib, 58% dintre pacienți continuă tratamentul cu ibrutinib după o durată mediană de urmărire de 60 de luni, [92]

3. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- Pacienți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior;

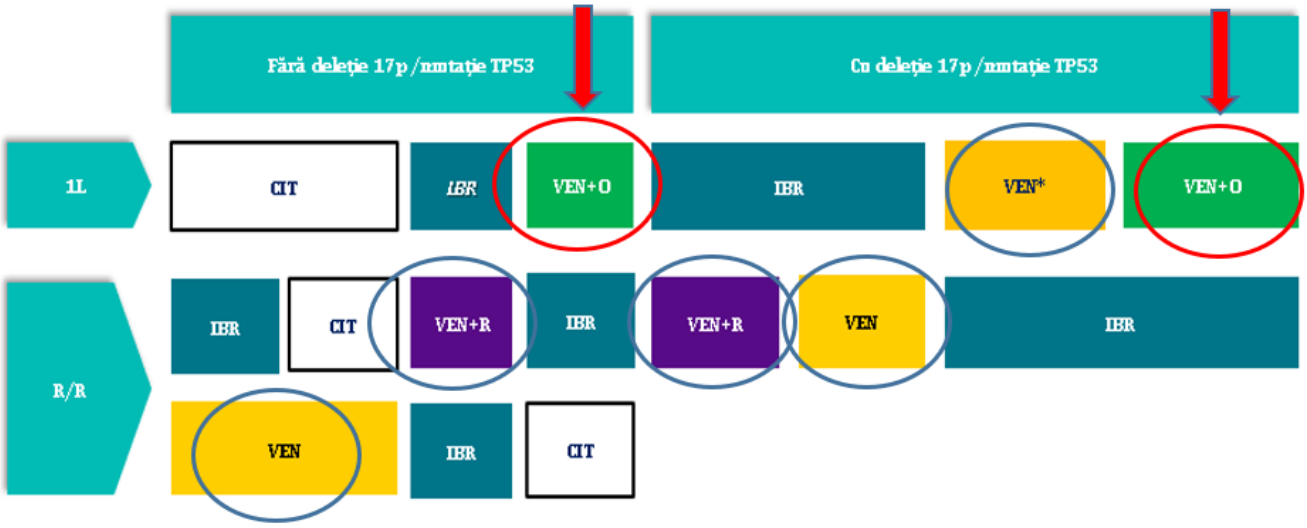
Deși ambele opțiuni terapeutice luate individual (venetoclax și obinutuzumab) sunt rambursate în România în regim de compensare 100%, pacienții diagnosticați cu LLC, nu pot beneficia concomitent de această asociere terapeutică.

Opțiunea terapeutică venetoclax+obinutuzumab a demonstrat ca, prin administrarea tratamentului pe o perioadă fixă de un an, pacienții pot beneficia de rate semnificative de răspuns, îmbunătățirea supraviețuirii fără progresie a bolii și rate semnificative de negativare a bolii minime reziduale.

În acest moment terapiile moderne disponibile pentru tratamentul de primă linie în LLC se administrează pe durată nedeterminată, până la progresia bolii sau decesul pacientului, necesitând din partea plătitorului un efort financiar susținut, nepredictibil și greu de gestionat în condițiile în care anual se estimează că un număr de aproximativ 420 de noi pacienți se prezintă la medic necesitând inițierea terapiei [99-101]. Dezideratul și nevoia neacoperită a tratamentelor actuale este aceea de a oferi alternative pe care medicul să poată să le prescrie iar plătitorul să le deconteze în condiții optime de predictibilitate cu eficiență și profil de siguranță gestionabil.

Mai jos redata posibilitatea acoperirii nevoii de tratament prin asocierea venetoclax + obinutuzumab (cercuri roșii) pentru un nou grup de pacienți diagnosticați cu LLC netratată anterior evidențiind cu cercuri albastre terapia cu Venclyxto care este deja compensată.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro



CIT – chemoimunoterapie; IBR – ibrutinib; VEN – venetoclax; VEN+R – venetoclax + rituximab; VEN + O – venetoclax + obinutuzumab)
*dacă nu este eligibil pentru ibrutinib

Imbruvica durata continua de tratament

Ven+R durata fixa tratament 2 ani

Ven+G durata fixa tratament 1 an

2.2. Nivel de compensare similar

*Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 republicata, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul cu DCI Venclyxto este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100% la SECŢIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, pozitia 122, notat cu ***[1].*

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene: Medicamentul cu DCI Venetoclax este rambursat în următoarele state membre ale Uniunii Europene.

Nr. Crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	*Nivel de compensare*

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1	Austria	Da	*100% - venetoclax ± obinutuzumab terapie asociata DFT*
2	Belgia	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
3	Bulgaria	Nu	*NA*
4	Cehia	Da	*100% - venetoclax± terapie asociata DFT*
5	Cipru	Nu	*NA*
6	Croatia	Nu	*NA*
7	Danemarca	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
8	Estonia	Nu	*NA*
9	Finlanda	Nu	*NA*
10	Franța	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
11	Germania	Da	*100% - venetoclax ± obinutuzumab terapie asociata DFT*
12	Grecia	Da	*100% - venetoclax ± obinutuzumab terapie asociata DFT*
13	Irlanda	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
14	Italia	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
15	Letonia	Nu	*NA*
16	Lituania	Nu	*NA*
17	Luxemburg	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
18	Malta	Nu	*NA*
19	Marea Britanie	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
20	Olanda	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
21	Polonia	Da	*100% - venetoclax*
22	Portugalia	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
23	Slovacia	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
24	Slovenia	Da	*100% - venetoclax ± terapie asociata DFT*
25	Spania	Nu	*NA*

26	Suedia	Nu	*NA*
27	**Ungaria**	**Da**	***100% - venetoclax***

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Venetoclax** întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **adăugare** 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.*

5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările si completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Venetoclax** cu indicația: *„Venclyxto administrat în asociere cu obinutuzumab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior ”* astfel încât medicamentul să se administreze si acestui segment populațional.

Referinte:

1. Venclyxto, Rezumatul caracteristicilor produsului, Aprilie 2020
2. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2008;112(4):975–80.
3. Chen C, Puvvada S. Prognostic factors for chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(1):37–42
4. Tsukada N, Burger JA, Zvaifler NJ, Kipps TJ. Distinctive features of "nurselike" cells that differentiate in the context of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002; 99: 1030- 1037.
5. Pedersen IM, Kitada S, Leoni LM, et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*. 2002; 100: 1795- 1801
6. Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood*. 2009; 114: 3367- 3375.
7. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2005; 352: 804- 815.
8. Reinart N, Nguyen PH, Boucas J, et al. Delayed development of chronic lymphocytic leukemia in the absence of macrophage migration inhibitory factor. *Blood*. 2013; 121: 812- 821.
9. Hematologie: Patologie neoplazică: elemente de diagnostic și tratament/Cătălin Dănăilă, Angela Dăscălescu-Iași: Junimea, 2011
10. (*https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10899&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=chronic-lymphocytic-leukemia&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=B-cell-chronic-lymphocytic-leukemia&title=B-cell%20chronic%20lymphocytic%20leukemia&search=Disease_Search_Simple)*.
11. Chronic lymphocytic leukaemia, Michael Hallek et al.; Lancet 2018; 391: 1524–37
12. Chen C, Puvvada S. Prognostic factors for chronic lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2016;11(1):37–42.

13. 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,

14. Rai KR. A critical analysis of staging in CLL. In: Gale RP, Rai KR, eds. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and Future Directions*. New York, NY: Alan R. Liss, Inc; 1987:253-264.

15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, version 4.2020, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf

16. 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.

17. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? Nat Rev Clin Oncol. 2011;8:38-47.

18. Cortese D, Sutton LA, Cahill N, et al. On the way towards a 'CLL prognostic index': focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*. 2014;28:710-713.

19. Shanafelt TD, Jenkins G, Call TG, et al. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 2009;115:363-372.

20. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2007;109:4679-4685.

21. International CLL IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17:779-790.

22. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.

23. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2015; 29: 329–336

24. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 1998;338:1506-1514.

25. Shustik C, Mick R, Silver R, Sawitsky A, Rai K, Shapiro L. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation. Hematol Oncol. 1988;6:7-12.

26. Montserrat E, Fontanillas M, Estape J, et al. Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PETHEMA trials. Leuk Lymphoma. 1991;5:89-92.

27. CLL trialists collaborative group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia. J Natl Cancer Inst. 1999;91:861-868.

28. Bottcher S, Hallek M, Ritgen M, et al. The Role of Minimal Residual Disease Measurements in the Therapy for CLL Is it Ready for Prime Time. *Hematology*. 2013;27:267-288.

29. Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. J Clin Oncol. 2012;30:980-988.

30. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the german CLL study group. *J Clin Oncol*. 2016;34:3758-3765.

31. Dreger P, Dohner H, Ritgen M, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL study group CLL3X trial. Blood. 2010;116:2438-2447.

32. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. J Clin Oncol. 2005;23:2971-2979.

33. Wendtner CM, Ritgen M, Schweighofer CD, et al. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission–experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL study group (GCLLSG). Leukemia. 2004;18:1093-1101.

34. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. Blood. 2016;128:2770-2773.

35. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 2014;123(21):3247–54.

36. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(26):1910–6.

37. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. 2014;124(26):3841–9

38. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1756–65.

39. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):928–42.

40. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–15.

41. Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D, Dyer M, Bezares RF, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9583):230–9.

42. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2001;19(5):1414–20.

43. Döhner H, Fischer K, Bentz M, Hansen K, Benner A, Cabot G, et al. p53 gene deletion predicts for poor survival and non-response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias. Blood. 1995;85(6):1580–9

44. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv303

45. Montserrat E. Blood. 2005;105:2-3

46. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981;48:198-204

47. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al (2010) Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 376:1164–1174

48. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P et al (2010) Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 28: 1756–1765

49. Rossi D, Gaidano G. The clinical implications of gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Cancer. 2016;114(8):849–854. doi: 10.1038/bjc.2016.78.

50. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1848–1854. doi: 10.1182/blood.V94.6.1848

51. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, Buchbinder A, Budman D, Dittmar K, Kolitz J, Lichtman SM, Schulman P, Vinciguerra VP, Rai KR, Ferrarini M, Chiorazzi N. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1999;94(6):1840–1847. doi: 10.1182/blood.V94.6.1840

52. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 Induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:13944-13949.

53. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. J Clin Invest 2007; 117:112-121.

54. Robertson LE, Plunkett W, McConnell K, Keating MJ, McDonnell TJ. Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome. Leukemia 1996; 10:456-459.

55. Souers AJ, Leverson JD, Boghaert ER, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med 2013; 19:202-208.

56. 48. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. Blood 2016; 127:3215-3224

57. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2016; 17:768-778.

58. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2016; 374: 311-322.

59. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). Blood 2003; 101:6-14.

60. Delbridge AR, Grabow S, Strasser A, Vaux DL. Thirty years of Bcl-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies. Nat Rev Cancer. 2016;16(2):99–109.

61. Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. Bcl-2 family proteins: changing partners in the dance towards death. Cell Death Differ. 2018;25(1):65–80.

62. Chao DT, Korsmeyer SJ. BCL-2 family: regulators of cell death. Annu Rev Immunol. 1998;16:395-419.

63. Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, Nowell P, Croce C. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. Science. 1984;226:1097-1099.

64. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(6):768–778. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30019-5

65. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2016;374(4):311-322.

66. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(1):65-75.

67. Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. Blood. 2018;131(15):1704-1711.

68. Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19(9):1215-1228.

69. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120.

70. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236.

71. William G. Wierda et al. How I manage CLL with venetoclax-based treatments, *Blood* (2020) 135 (17): 1421–1427.

72. Chen Q, Jain N, Ayer T, et al. Economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of oral targeted therapies in the United States. J Clin Oncol. 2017;35(2):166-174.

73. Quinquenel A, Fornecker LM, Letestu R, et al. High prevalence of BTK mutations on Ibrutinib therapy after 3 years of treatment in a real-life cohort of CLL patients: a study from the French innovative leukemia organization (FILO) group. Blood. 2018;132:584-584.

74. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. Haematologica. 2018;103(5):874-879.

75. Michael Hallek , Moritz Fürstenau, How to approach CLL in clinical practice, Hematological Oncology. 2019;37(S1):38–42

76. https://news.abbvie.com/news/press-releases/abbvie-receives-european-commission-approval-venclyxto-combination-regimen-for-patients-with-previously-untreated-chronic-lymphocytic-leukemia.htm

77. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-venetoclax-cll-and-sll

78. http://oncpracticemanagement.com/issues/2019/august-2019-vol-9-no-8/1269-fixed-duration-venetoclax-plus-obinutuzumab-new-standard-of-care-for-front-line-treatment-of-patients-with-cll-and-comorbidities

79. https://www.ascopost.com/issues/june-25-2019/fixed-duration-venetoclax-plus-obinutuzumab-as-first-line-treatment-in-older-patients-with-cll/

80. Fischer K, et al. N Engl J Med 2019; 380:2225–2236.

81. Fischer K, et al. ASH 2019; oral presentation 36.

82. Goede V, et al. N Engl J Med 2014; 370:1101–1110 (incl. suppl.).

83. Goede V, et al. EHA 2018, Abstract S151. Available at: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/215923/valentin.goede.overall.survival.benefit.of.obinutuzumab.over.rituximab.when.html?f=topic=1574*media=3

84. Moreno C, et al. Lancet Oncol 2019; 20:43–56.

85. Moreno C, et al. iwCLL 2019; poster presentation #69.

86. Burger JA, et al. N Engl J Med 2015; 373:2425–2437.

87. Burger JA, et al. Leukemia 2019; doi: 10.1038/s41375-019-0602-x.

88. Woyach JA, et al. N Engl J Med 2018; 379:2517–2528 (incl. suppl.).

89. Shanafelt TD, et al. N Engl J Med 2019; 381:432–443 (incl. suppl.).

90. Shanafelt TD, et al. ASH 2019; oral presentation 33.

91. Marina Deodato, Anna Maria Frustaci, Giulia Zamprogna, Roberto Cairoli, Marco Montillo & Alessandra Tedeschi (2019) Ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia, Expert Review of Hematology, 12:5, 273-284, DOI: 10.1080/17474086.2019.1597703

92. Burger, J.A., Barr, P.M., Robak, T. et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia 34, 787–798 (2020). https://doi.org/10.1038/s41375-019-0602-x

93. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, Carol Moreno et all.; Lancet Oncol 2019; 20: 43–56

94. Cho, S.K., Manzoor, B.S., Sail, K.R. et al. Budget Impact of 12-Month Fixed Treatment Duration Venetoclax in Combination with Obinutuzumab in Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients in the United States. PharmacoEconomics (2020). https://doi.org/10.1007/s40273-020-00919-1

95. Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), John F. Seymour et al., Blood (2019) 134 (Supplement_1): 355., https://doi.org/10.1182/blood-2019-123930

96. Fürstenau M, Hallek M, Eichhorst B. Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2019;104(11):2144-2154. doi:10.3324/haematol.2018.208603

97. Cramer P & Hallek M. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8:38–47;
98. Hallek M. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013; 2013:138–150.)
99. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf
100. https://www.onkopedia.com/en/onkopedia/guidelines/chronic-lymphocytic-leukemia-cll/@@guideline/html/index.html
101. Eradicating Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia: Should This Be the Goal of Treatment? Abraham M. Varghese et al., Curr Hematol Malig Rep (2010) 5:35–44. DOI 10.1007/s11899-009-0041-2

Raport finalizat la data de:24.02.2021

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu