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: IBRUTINIBUM

INDICAȚIE: ***ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior***

Data depunerii dosarului	**24.08.2022**
Număr dosar	**12335**

Actualizare protocol terapeutic

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: Ibrutinibum

1.2. DC: Imbruvica 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg

1.3. Cod ATC: L01XE27

1.4. Data eliberării APP: 21 octombrie 2014

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

1.6. Tip DCI: cunoscut

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentraţia	140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)

1.8. Preț conform O.M.S nr. 443/2022

DC	Mărimea ambalajului	Preț pe amănuntul pe ambalaj	Preț cu amănuntul pe unitatea terapeutică
Imbruvica 140 mg cpr.film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton	8196,92	273,23
Imbruvica 280 mg cpr.film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton	16323,00	544,1
Imbruvica 420 mg cpr.film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton	24449,09	814,96
Imbruvica 560 mg cpr.film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton	32575,16	1085,83

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Imbruvica a 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg comprimate filmate[1]

Indicaţie	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior	Doza recomandată în tratamentul LLC sau MW, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi. În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, IMBRUVICA trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de IMBRUVICA plus venetoclax.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Informații suplimentare din RCP IMBRUVICA

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată au fost tratați în cadrul studiilor clinice cu IMBRUVICA. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei peste 30 ml/min). Trebuie asigurată hidratarea, iar valoarea creatininei serice trebuie monitorizată periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IMBRUVICA se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții la care se efectuează dializă.

Insuficienţă hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. Într-un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, datele au arătat o creștere a expunerii la ibrutinib. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară(Child-Pugh clasa A), doza recomandată este de 280 mg zilnic (două capsule). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza recomandată este de 140 mg zilnic (o capsulă). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate la terapia cu IMBRUVICA și trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei după caz. Nu se recomandă administrarea

IMBRUVICA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Boală cardiacă severă

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

Copii şi adolescenţi

Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani întrucât eficacitatea nu a fost stabilită. Datele existente la momentul actual pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin cu celule B mature sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2. din RCP.

1.10. Compensarea 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, cu modificarile si completarile ulterioare, medicamentul* cu DCI **Ibrutinibum** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim decompensare 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 naţional de oncologie, poziția 100, adnotat cu **[1] , corespunzătoare medicamentelor a carei prescriere se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii şi pot fi administrate şi în regim de spitalizare de zi[2].

În O.M.S./CNAS nr. 564/499/2021, protocolul aferent DCI Ibrutinibum este următorul [3]:

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

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

• Leucemie limfatică cronică (LLC)

• Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)

• Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

• pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)

- ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab

- pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie

- în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR) la pacienţii cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară.

- boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit

• pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie

• pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom

- care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.

- cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie

- în asociere cu Rituximab (toate liniile)

• diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

• hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• sarcină

• insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

• comprimate filmate, concentraţie 140 mg, 280 mg, 420 mg şi 560 mg

• capsule, concentraţie 140 mg

Doze

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

• Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

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

Medicamente asociate

• **Pentru tratamentul asociat cu R în LLC prima linie**

- Rituximab 50 mg/m^2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m^2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m^2 IV, ziua 1, ciclurile 3 - 7

• **Pentru tratamentul asociat cu R în MW**

- Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m^2 timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1 - 4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17 - 20**) la un interval de 3 luni

• **Pentru tratamentul asociat cu BR:**

- Doza de bendamustină este de 70 mg/m^2 administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 şi 3, şi în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 şi 2 timp de până la 6 cicluri.

- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m^2, în primul ciclu, Ziua 1, şi la o doză de 500 mg/m^2 în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua.

• **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**

- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 şi 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărţită între ziua 1 (100 mg) şi ziua 2 (900 mg)

În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeaşi zi

Mod de administrare

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

Contraindicaţii

• Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

• Sarcină

• La pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare

Ajustarea dozelor

• tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non-hematologică grd > 3, neutropenie grd > 3 cu infecţie sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.

• după rezolvarea completă sau reducerea toxicităţii la grd 1, tratamentul se reia cu aceeaşi doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu încă 140 mg/zi;

• dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunţă la tratamentul cu ibrutinib.

• pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

• insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.

• insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.

Interacţiuni medicamentoase

• Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potenţează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

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

- În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

• Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.

• Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

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

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

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra şi infecţii, sângerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcţiei hepatice, renale, electroliţilor, EKG; efectuarea iniţial şi apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia febrei, neutropeniei şi infecţiilor şi trebuie instituită terapia antiinfecţioasă adecvată, după caz.

La pacienţii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecţii acute şi antecedente de fibrilaţie atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienţilor pentru fibrilaţie atrială.

Pacienţii care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluaţi clinic şi EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacienţilor care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament şi luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstiţială.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi

- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

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

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

• când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;

• când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;

• când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;

• sarcină.

Particularităţi:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

• după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC/SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.

• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

• apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

• Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

• Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E.

• Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi postoperator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.

• În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.

• În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.

• La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.

• La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.

• La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.

• În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.

• alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib

• risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:

- testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;

- la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice

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

IX. PRESCRIPTORI

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

• Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

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

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în *Listă* de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/*includerea unei noi linii de tratament* pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014[6].

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson & Johnson România SRL, a solicitat adăugare asocierii ibrutininbum cu venetoclax datorită aprobării EMA a modificarii primei linii de tratament a pacientilor cu LLC pentru DCI IBRUTINIBUM (IMBRUVICA), respectiv: *„ IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab sau venetoclax în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior”*.

Comisia Europeană a aprobat, prin decizia C (2022)5710/2.08.2022, modificarea indicației de tratament la pacienții cu LLC netratați anterior, fiind adaugată acesteia și asocierea Imbruvica cu venetoclax.

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 modificat prin ordinul nr. 1353 din 31 iulie 2020, adăugarea este definită ca ”*includerea în cadrul aceleași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale*” Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizeaza în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adaugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

Medicamentul IMBRUVICA (Ibrutininbum) capsule 140 mg si comprimate filmate 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg este inclus în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 (“Lista”) cu actualizările și completarile ulterioare, în secțiunea C2 a sublitei C, P3 - Programul Național de Oncologie cu urmatoarele indicatii:

• *IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractor;*

• *IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior;*

• *IMBRUVICA în asociere cu rituximabum în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior;*

• IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) în tratamentul pacienților adulți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară;

• IMBRUVICA este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioimunoterapie • IMBRUVICA în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Se crește adresabilitatea pacienților cu leucemie limfatică cronică netratați anterior, prin adăugarea asocierii noi, ibrutinibum cu venetoclax. Aceasta reprezintă o **opțiune de tratament cu durata fixă** pentru pacienții cu LLC netratați anterior.

Studiu de fază 3 GLOW (NCT03462719) a evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu ibrutinib-venetoclax la pacienții în vârstă și/sau la cei cu comorbidități cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior. Acest studiu a înrolat 211 pacienți, dintre care 106 au fost repartizați aleatoriu pentru administrarea asociației ibrutinib-venetoclax și 105 cu clorambucil-obinutuzumab. În cadrul perioadei de urmărire mediană de 27,7 luni, au existat 22 de evenimente PFS pentru ibrutinib-venetoclax și 67 de evenimente pentru clorambucil-obinutuzumab. Supraviețuirea fără progresie (PFS) a fost semnificativ mai lungă pentru ibrutinib-venetoclax decât pentru clorambucil-obinutuzumab (raport de risc, 0,216; interval de încredere [IC] 95%, 0,131 până la 0,357; P<0,001). Îmbunătățirea PFS cu ibrutinib-venetoclax a fost consecventă în subgrupurile predefinite, inclusive la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste sau cu un scor CIRS mai mare de 6. Cea mai bună rată nedetectabilă ale bolii reziduale minime (uMRD) în măduva osoasă prin secvențierea de generație următoare a fost semnificativ mai mare pentru ibrutinib-venetoclax. (55,7%) decât pentru clorambucil-obinutuzumab (21,0%; P<0,001). Proporția pacienților cu uMRD susținută în sângele periferic între 3 și 12 luni după încheierea tratamentului a fost de 84,5% pentru ibrutinib-venetoclax și 29,3% pentru clorambucil-obinutuzumab. Patru pacienți tratați cu ibrutinib-venetoclax au necesitat terapie ulterioară, comparativ cu 27 de pacienți cărora li s-a administrat clorambucil-obinutuzumab (raport de risc, 0,143; IC 95%, 0,050 până la 0,410). Evenimentele adverse de gradul 3 sau mai mare au apărut la 80 (75,5%) și la 73 (69,5%) pacienți cărora li sa administrat ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab, neutropenia fiind cea mai frecventă în ambele brațe (37 [34,9%] și 52 [49,5%]). Au existat 11 (10,4%) și 12 (11,4%) decese de orice cauză în brațele ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab. Patru pacienți tratați cu ibrutinib-venetoclax au necesitat terapie ulterioară, comparativ cu 27 de pacienți cărora li s-a administrat clorambucil-obinutuzumab (raport de risc, 0,143; IC 95%, 0,050 până la 0,410). Evenimentele adverse de gradul 3 sau mai mare au apărut la 80 (75,5%) și la 73 (69,5%) pacienți cărora li sa administrat ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab, neutropenia fiind cea mai frecventă în ambele brațe (37 [34,9%] și 52 [49,5%]). Au existat

11 (10,4%) și 12 (11,4%) decese de orice cauză în brațele ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab. Patru pacienți tratați cu ibrutinib-venetoclax au necesitat terapie ulterioară, comparativ cu 27 de pacienți cărora li s-a administrat clorambucil-obinutuzumab (raport de risc, 0,143; IC 95%, 0,050 până la 0,410). Evenimentele adverse de gradul 3 sau mai mare au apărut la 80 (75,5%) și la 73 (69,5%) pacienți cărora li sa administrat ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab, neutropenia fiind cea mai frecventă în ambele brațe (37 [34,9%] și 52 [49,5%]). Au existat 11 (10,4%) și 12 (11,4%) decese de orice cauză în brațele ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab. 5%) pacienți cărora li s-a administrat ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab, neutropenia fiind cea mai frecventă în ambele brațe (37 [34,9%] și 52 [49,5%]). Au existat 11 (10,4%) și 12 (11,4%) decese de orice cauză în brațele ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab. 5%) pacienți cărora li s-a administrat ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab, neutropenia fiind cea mai frecventă în ambele brațe (37 [34,9%] și 52 [49,5%]). Au existat 11 (10,4%) și 12 (11,4%) decese de orice cauză în brațele ibrutinib-venetoclax și, respectiv, clorambucil-obinutuzumab.

Administrarea asociației de Ibrutinib-venetoclax, (orală, o dată pe zi), cu durată fixă, a demonstrat faptul că supraviețuirea fără progresie a fost superioară și răspunsurile mai profunde și mai susținute față de clorambucil-obinutuzumab ca tratament de primă linie pentru LLC la pacienții în vârstă și/sau cei cu comorbidități[4].

În cadrul **studiului internațional de fază 2 CAPTIVATE (NCT02910583)** ce a cuprins pacienți cu vârsta ≤70 de ani cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior raportate rezultatele din cohorta care investighează tratamentul cu durată fixă (FD) cu ibrutinib plus venetoclax. Pacienții au primit 3 cicluri de ibrutinib, apoi 12 cicluri de ibrutinib plus venetoclax (ibrutinib oral [420 mg/zi]; venetoclax oral [pentru 5 săptămâni până la 400 mg/zi]).

Obiectivul principal a fost rata răspunsului complet (RC). Testarea ipotezei a fost efectuată pentru pacienții fără del(17p) cu analize prespecificate la toți pacienții tratați.

Obiectivele secundare au inclus ratele nedetectabile ale bolii reziduale minime (uMRD), supraviețuirea fără progresie (PFS), supraviețuirea globală (OS) și siguranța. Din cei 159 de pacienți înrolați și tratați, 136 au fost fără del(17p). Timpul mediu pe studiu a fost de 27,9 luni, și 92% dintre pacienți au finalizat tot tratamentul planificat. Obiectivul primar a fost îndeplinit, cu o rată RC de 56% (interval de încredere [IC] 95%, 48-64) la pacienții fără del(17p), semnificativ mai mare decât rata minimă prespecificată de 37% (P < 0,0001). În populația tratată integral, rata RC a fost de 55% (IC 95%, 48-63); cele mai bune rate uMRD au fost 77% (sânge periferic [PB]) și 60% (măduvă osoasă [BM]); Ratele PFS la 24 de luni și OS au fost de 95%, respectiv 98%. La momentul inițial, 21% dintre pacienți erau în categoria cu sarcină tumorală mare pentru riscul de sindrom de liză tumorală (TLS); după introducerea cu ibrutinib, doar 1% au rămas în această categorie. Cele mai frecvente evenimente adverse (EA) de grad ≥3 au fost neutropenia (33%) și hipertensiunea arterială (6%).

Administrarea asocierii Ibrutinib de primă linie plus venetoclax reprezintă primul regim de tratament cu durată fixă (FD) pe cale orală, o dată pe zi, fără chimioterapie pentru pacienții cu LLC[5].

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Conform informațiilor furnizate de către aplicant în formularul de cerere, precum și în declaraţia pe propria răspundere, medicamentul cu **DCI Ibrutinibum și DC Imbruvica** este compensat în **28 de state** membre ale Uniunii Europene si Marea Britanie după cum urmează: Austria, Belgia, Bulgaria, Croatia, Cipru, Cehia, Danemarca, Estonia, Franta, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Polonia, Portugalia, Romania, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia și Ungaria.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr. 1353/30.07.2020 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Ibrutinibum cu indicația *„ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab **sau venetoclax** în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior”* întrunește criteriile de emitere a deciziei pentru **adaugarea** 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*[6].

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 din 04 mai 2021, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ibrutinibum cu adăugarea adăugarea unei noi asocieri în cadrul liniei I de tratament.

Bibliografie:

1. **European Comission, Union Register of medicinal products for human use,** *RCP* Imbruvica 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg comprimate filmate, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220824156747/anx_156747_ro.pdf, accesat sept 2022;
2. **HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 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, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;*
3. **ORDIN emis de Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 499** *din 04 mai 2021 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, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor*

naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, şi a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;

4. **AP Kater and all** *„Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities„*NEJM Evid 2022; 1 (7) DOI: https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200006;

5. **Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, Barr PM, Tedeschi A, Trentin L, Bannerji R, Jackson S, Kuss BJ, Moreno C, Szafer-Glusman E, Russell K, Zhou C, Ninomoto J, Dean JP, Wierda WG, Ghia P.** *„Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort„* Blood. 2022 Jun 2;139(22):3278-3289. doi: 10.1182/blood.2021014488. PMID: 35196370;

6. **ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014** *pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune 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,precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.*

Raport finalizat la data de: 8.12.2022

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu