



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

### DCI: ACALABRUTINIBUM

**INDICAȚIE:** *Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB)*

Data depunerii dosarului	20.01.2026
Nr. dosarului	3417

**Adăugarea unei noi linii de tratament destinată pacienților cu limfom cu celule de manta recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton**





## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Acalabrutinibum
- 1.2. DC: Calquence 100 mg comprimate filmate
- 1.3. Cod ATC: L01EL02
- 1.4. Data primei autorizări: 05 noiembrie 2020
- 1.5. Deținătorul de APP: AstraZeneca AB, Sverige
- 1.6. Tip DCI: cunoscut
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>comprimat filmat</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu blistere din Al/Al cu simbolurile soarelui/lunii x 60 compr. film.</b>

- 1.8. Preț conform Ordinului nr. 5.994 din 16 decembrie 2024, cu modificările și completările ulterioare

<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj</b>	<b>26895,73 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică</b>	<b>448,26 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Calquence 100 mg comprimate filmate

**Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB).**

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

Tratamentul cu Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

### **Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici:** Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienți vârstnici (vârsta  $\geq 65$  ani).

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



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

**Boală cardiacă severă:** Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice privind Calquence.

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

**Mecanism de acțiune:** Acalabrutinib este un inhibitor selectiv al tirozin kinazei Bruton (Bruton tyrosine kinase, TKB). TKB este o moleculă de semnalizare a căilor receptorului pentru antigen al celulelor B (B-cell antigen receptor, BCR) și ale receptorilor citokinici. Semnalizarea TKB la nivelul celulelor B are ca rezultat supraviețuirea și proliferarea acestora și este necesară pentru adeziunea, traficul și chemotaxia celulelor. Acalabrutinib și metabolitul său activ, ACP-5862, formează o legătură covalentă cu un rest de cisteină din situsul activ al TKB, determinând inactivarea ireversibilă a TKB cu interacțiuni minimale în afara țintei.

**Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1 din RCP.

#### Data expirării brevetului

Conform declarației reprezentantului din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață pentru medicamentul Calquence, data expirării brevetului pentru Calquence este 11.07.2032.

#### PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață în România, compania AstraZeneca Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Acalabrutinibum, respectiv DC Calquence 100 mg comprimate filmate și indicația terapeutică: „*Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB)*” prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 1 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare - „*Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate*”, respectiv adăugarea unui nou segment populațional.

## **2. STATUT DE COMPENSARE ACTUAL AL MEDICAMENTULUI CU DCI ACALABRUTINIBUM**

Conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizate pentru aprobarea Listei 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, **medicamentul cu DCI Acalabrutinibum este listat în P3: Programul național de oncologie**, la SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,. La data întocmirii acestui raport, medicamentul **Acalabrutinibum** ocupă poziția 173 în cadrul Programul național de oncologie și are alocat simbolul „\*\*1”.

Protocolul terapeutic aferent DCI Acalabrutinibum listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat și aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport, este următorul:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

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

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

**2. Limfomul cu celule de manta (LCM):**

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

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

**1. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma - SLL):**

- ca tratament de primă linie:

- în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*\*);
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină\*\*);
- în asociere cu Venetoclax\*)
- în asociere cu Venetoclax și obinutuzumab\*)

- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitorii

BTK

\*) pacienții adulți cu LLC netratați anterior care sunt în tratament cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumabde maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax cu sau fără obinutuzumab dacă se considera necesar conform modului de administrare din RCP

\*\*) inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

**2. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu limfom cu celule de manta (LCM):**

- ca tratament de primă linie:

- Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină<sup>1)</sup>;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

<sup>1)</sup> Criteriu relativ de excludere, doar după o analiza atenta beneficiu-risc; Acalabrutinibum nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinibum

**IV. TRATAMENT:**

Forma de prezentare



Comprimat filmat, concentrație 100 mg

#### **Doze**

Doza de Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de Acalabrutinibum de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

#### **Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celula mica (SLL)**

##### **Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab**

Tratamentul cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab: Acalabrutinibum în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

##### **Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab**

Tratamentul cu Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab se administrează până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).

Acalabrutinibum trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.

Atunci când Acalabrutinibum este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

##### **Limfom cu celule de manta (LCM)**

##### **Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab**

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

##### **Mod de administrare**

Acalabrutinibum este indicat pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

##### **Ajustarea dozelor**

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta  $\geq 65$  ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei  $< 30$  ml/min) se va administra Acalabrutinibum numai dacă primele 6 cicluri de tratament depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de Acalabrutinibum în cazul reacțiilor adverse de grad  $\geq 3$  sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse\*)**

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 sau	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinibum.

\*) Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

**Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad  $\geq 3$ \*) la pacienții tratați cu acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab**

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină <sup>†)</sup>	Modificarea dozei de acalabrutinibum
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4 <sup>‡)</sup> : se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m <sup>2</sup> . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). <sup>§)</sup> Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m <sup>2</sup> . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). <sup>§)</sup> În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum. Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4 <sup>§)</sup> sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m <sup>2</sup> . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad $\leq 2$ sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). <sup>§)</sup> Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Toxicitate nonhematologică de grad 3 sau mai mare	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m <sup>2</sup> . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea acalabrutinibum în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). <sup>§)</sup> Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a treia apariție a reacției adverse.

\*) Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) versiunea 4.03.

†) În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

‡) Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieleizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină.

§) Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

¶) Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru  $\geq 4$  săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Acalabrutinibum.

**Particularități:**

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială și un număr absolut  $> 5000/\text{mmc}$ ), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;

- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.



**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu Acalabrutinibum;
- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Acalabrutinibum timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecție VHB înainte începerii tratamentului;
  - la pacienții 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 și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu Acalabrutinibum, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât Acalabrutinibum.
- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de Acalabrutinibum.

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)**

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;
- Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;
- Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

**VII. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

Eficiența tratamentului cu Acalabrutinibum în LLC și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

**VIII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu Acalabrutinibum se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină<sup>2)</sup>.

<sup>2)</sup> După o analiză atentă beneficiu-risc

**VIII. PRESCRIPTORI**

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală)".

### **„3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT**

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, adăugarea este definită ca „inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional 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,,.

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redată în Tabelul nr. 1 din OMS 861/2014 actualizat:

**Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate**

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

- „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare 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.”
- „În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional 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 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

### 3.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

#### ▲ Generalități privind limfomul cu celule de manta

Limfomul cu celule de manta (LCM) este un subtip rar de limfom non-Hodgkin (LNH), reprezentând 5% până la 7% dintre limfoamele non-Hodgkin din Europa de Vest și apare atunci când limfocitele B din zona de manta a ganglionilor limfatici devin maligne, transformându-se în celule canceroase. În limfomul cu celule de manta sunt afectați mai mulți ganglioni limfatici. Prevalența estimată a cazurilor de LCM este de 3,5 la 100.000 de locuitori, conform informațiilor prezentate pe site-ul Orphanet.

Limfomul cu celule de manta apare mai frecvent la adulții cu o vârstă medie la diagnostic de 68 de ani și un raport bărbați/femei de 3/1, conform unor publicații sau de 4/1 conform altor publicații. Majoritatea pacienților cu LCM se prezintă la medic în stadiile avansate ale bolii și aproximativ 1/3 prezintă celule limfomatoase în sângele periferic. Interesarea SNC este rară și de obicei se asociază cu faza leucemică a bolii. Mai mult de 1/3 dintre pacienți prezintă semne generale de boală la diagnostic, iar interesarea tractului gastro-intestinal este relativ frecventă.

Limfomul cu celule de manta are caracteristici morfologice și moleculare distincte. Celula de origine este un limfocit B, localizat în zona mantalei ganglionului limfatic. Morfologia poate varia de la limfocite mici până la celule lymphoblast-like, în varianta blastoidă. În pofida aspectului morfologic de celule mature, indicele mitotic este de regulă mult crescut față de limfoamele indolente. Din punct de vedere imunofenotipic, celulele exprimă antigene de linie B: CD19, CD20, CD5 și FMC7. Ciclina D, o proteină reglatoare esențială pentru proliferarea celulară, care acționează prin formarea unui complex cu kinazele 4 dependente de ciclină este pozitivă la 95% dintre pacienți și este utilă în diagnosticul diferențial cu alte limfoame relativ indolente. Supraexpresia genei ciclina D1, care apare ca urmare a translocăției t(11;14)(q13;q32) - crește proliferarea celulară și reprezintă una dintre caracteristicile limfomului cu celule de manta.



Diagnosticul de limfom cu celule de manta este confirmat prin biopsia ganglionilor limfatici care atestă prezența celulelor tumorale, prin imunofenotipare (CD5+, CD23-, CD10-, CD19+, CD20+) și demonstrarea translocației între cromozomii 11 și 14 cu supraexprimarea ciclinei D1.

Stadiul bolii este evaluat prin imagistică (ecografie, tomografie computerizată și RMN), precum și prin analiza măduvei osoase (biopsie). Examinarea endoscopică trebuie utilizată pentru a detecta afectarea intestinală.

Limfomul cu celule de manta are un prognostic variabil și se caracterizează în general printr-o evoluție agresivă și o rată ridicată de recidivă. Reprezintă cea mai agresivă entitate dintre limfoamele non-Hodgkin indolente.

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

Pacienții cu vârsta sub 65 de ani, fără comorbidități, sunt candidați pentru chimioterapia în doze mari cu un regim care cuprinde citarabină, urmat sau nu de un transplant autolog de celule stem ca terapie de consolidare. Durata medie a remisiunii cu chimioterapia standard este între 1,5 și 3 ani. Unii pacienți pot deceda în mai puțin de 6 luni, în timp ce alții (~8%) pot supraviețui mai mult de 10 ani.

Rezultatele studiilor recente, au evidențiat o supraviețuire globală în valoare mediană de 5-7 ani pentru pacienții cu stadii incipiente ale bolii și respectiv de 10-13 luni pentru pacienții care au progresat după chimioterapie și agenți cu acțiune țintită.

Managementul limfomului cu celule de manta recidivat/refractor este deosebit de dificil, iar opțiunile sunt limitate.

Pentru unele cazuri (care reprezintă aproximativ 1/5 dintre pacienții cu limfom cu celule de manta), care asociază o evoluție indolentă timp de câteva luni sau ani de zile, se recomandă doar monitorizarea atentă a bolii.

▲ [Recomandările ghidului ESMO 2025 privind managementul terapeutic al limfomului cu celule de manta](#)

Recomandările ghidului societății europene ESMO 2025 privind terapiile recomandate de linia I și de linii ulterioare pentru tratarea limfomului cu celule de manta sunt prezentate în figurile următoare.



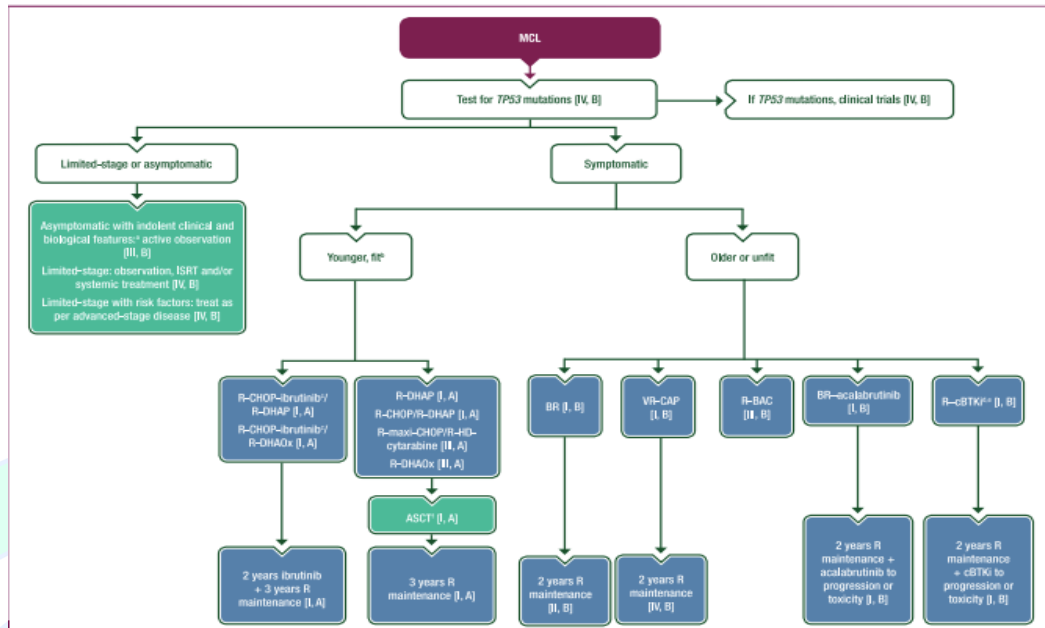


Figure 1. First-line management of MCL. Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; turquoise: non-systemic anticancer therapies or combination of treatment modalities; white: other aspects of management and non-treatment aspects. ASCT, autologous stem-cell transplantation; BR, bendamustine—rituximab; cBTKi, covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor; CD, cluster of differentiation; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HD, high dose; ISRT, involved-site radiotherapy; LN, lymph node; MCL, mantle cell lymphoma; MRD, minimal residual disease; R, rituximab; R-BAC, rituximab—bendamustine—cytarabine; R-CHOP, rituximab—cyclophosphamide—doxorubicin—vincristine—prednisone; R-DHAOx, rituximab—dexamethasone—high-dose cytarabine—oxaliplatin; R-DHAP, rituximab—dexamethasone—high-dose cytarabine—cisplatin; R-maxi-CHOP, rituximab plus maximum strength cyclophosphamide—doxorubicin—vincristine—prednisone; VR-CAP, bortezomib—rituximab—cyclophosphamide—doxorubicin—prednisone. a Typically leukaemic or nodal MCL with LNs  $\leq 3$  cm, Ki67  $\leq 30\%$ , classical or small-cell morphology, no cytopenia or organ compromise. b Patients  $\leq 65$  years ( $\leq 70$  years at physician's discretion). First-line treatment with a cBTKi-containing regimen is preferred. c First-line ibrutinib is EMA approved, not FDA approved. Other cBTKi considered dependent on availability and preference. d Not EMA or FDA approved. e Evidence from randomised trials for R—ibrutinib only, although zanubrutinib and acalabrutinib are under investigation alongside anti-CD20 therapy and may represent reasonable alternatives. f ASCT should be omitted if MRD assessment demonstrates undetectable MRD (10<sup>-6</sup>) [I, A].

Extras din ghidul ESMO 2025 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1>

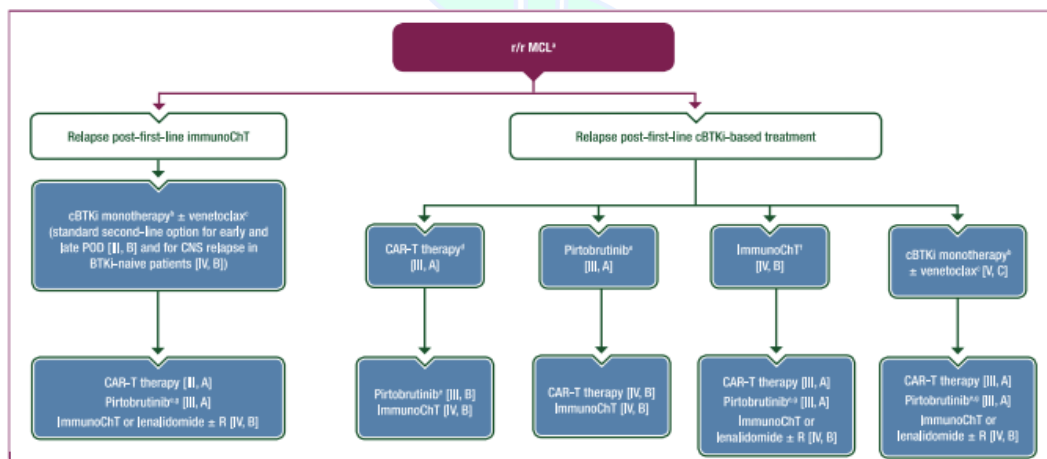


Figure 2. Management of r/r MCL. Purple: algorithm title; blue: systemic anticancer therapy or their combination; white: other aspects of management and non-treatment aspects. AlloSCT, allogeneic stem-cell transplantation; BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; cBTKi, covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor; CNS, central nervous system; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; immunoChT, immunochemotherapy; MCL, mantle cell lymphoma; POD, progression of disease; R, rituximab; r/r, relapsed or refractory. a AlloSCT can be considered in younger, fit patients with r/r MCL in cases where CAR-T therapy is unavailable or has failed [IV, B]. b Ibrutinib: EMA approved, not FDA approved; acalabrutinib and zanubrutinib: FDA approved, not EMA approved. c Ibrutinib—venetoclax is not EMA or FDA approved but its use could be dictated by patient fitness and MCL biology. Consider cBTKi rechallenge if prior intolerance only or prior fixed-duration cBTKi. d CAR-T therapy can be considered if available second line (brexucabtagene autoleucel: FDA approved after one or more prior lines of therapy, not EMA approved at first relapse) for patients at high risk of cBTKi failure. Lisocabtagene maraleucel: FDA approved after two or more prior lines including a cBTKi, not EMA approved. e Pirtrobrutinib: EMA approved after one or more prior line, FDA approved after two or more prior lines of therapy. f The choice of immunoChT is dependent on treatment goals, availability of alternative therapies, prior immunoChT exposure, patient fitness and choice. Bendamustine should be avoided before CAR-T apheresis. g The choice between third-line pirtrobrutinib or CAR-T therapy should be according to patient fitness, disease kinetics, patient choice, CAR-T therapy suitability and availability.

Extras din ghidul ESMO 2025 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2825%2900911-1>

▲ **Rezultatele privind eficacitatea și siguranța terapiei cu Acalabrutinibum în tratamentul limfomului cu celule de mantă recidivat sau refractar**

Siguranța și eficacitatea terapiei cu acalabrutinib la pacienții cu LCM au fost evaluate în cadrul unui studiului ACE-LY-004, de fază II, deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament care a inclus 124 pacienți tratați anterior. Tuturor pacienților li s-a administrat acalabrutinib pe cale orală, în doză de 100 mg de două ori pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. **Studiul nu a inclus pacienții cărora li se administrase tratament anterior cu inhibitori TKB sau BCL-2.**

Obiectivul principal a fost rata răspunsului general (RRG) evaluată de investigator conform clasificării Lugano pentru limfomul non-Hodgkin (non-Hodgkin's lymphoma, LNH). Un obiectiv suplimentar de evaluare a fost durata răspunsului (DR).

Rezultatele eficacității la analiza finală la 54 de luni, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

La analiza finală, vârsta mediană a fost de 68 de ani (interval 42 – 90 de ani), 79,8% erau bărbați, iar 74,2% erau caucazieni. La momentul inițial, 92,8% dintre pacienți aveau un status al performanței ECOG 0 sau 1.

Timpul median de la diagnostic a fost de 46,3 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval 1 - 5), incluzând cei 17,7% dintre pacienții cu transplant anterior de celule stem.

Cele mai frecvente tratamente anterioare au avut la bază schema terapeutică CHOP (51,6%) și citarabina (ARA-C) (33,9%).

La momentul inițial, 37,1% dintre pacienți aveau cel puțin o tumoră cu diametrul cel mai mare  $\geq 5$  cm, iar 72,6% aveau implicare extraganglionară, incluzând cei 50,8% dintre pacienții cu afectare a măduvei osoase.

Scorul MIPI simplificat (care include vârsta, scorul ECOG și valorile inițiale de lactat dehidrogenază și ale numărului de leucocite) a fost intermediar la 43,5% dintre pacienți și ridicat la 16,9% dintre pacienți.

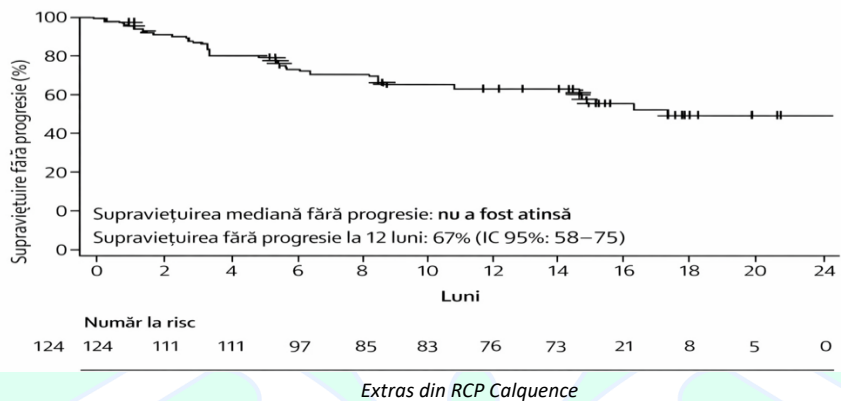
**Tabelul nr. 1 RRG și DR la pacienții cu LCM din studiul ACE-LY-004 la analiza finală de 54 luni**

	<b>Evaluarea investigatorului la 54 luni</b> <b>N=124, n (%) (IÎ 95%*)</b>
<b>Rata răspunsului general (RRG)</b>	
Rata răspunsului general	101 (81,5%) (73,5; 87,9)
Răspuns complet	59 (47,6%) (38,5; 56,7)
Răspuns parțial	42 (33,9%) (25,6; 42,9)
Nu poate fi estimată†	3 (2,4%) (0,5; 6,9)
<b>Durata răspunsului (DR)</b>	
Valoarea mediană (luni)	28,6 (17,5; 39,1)
IÎ=interval de încredere *95% interval de încredere binomial exact. †	
Incluce subiecți fără nicio evaluare adecvată a bolii după momentul inițial.	

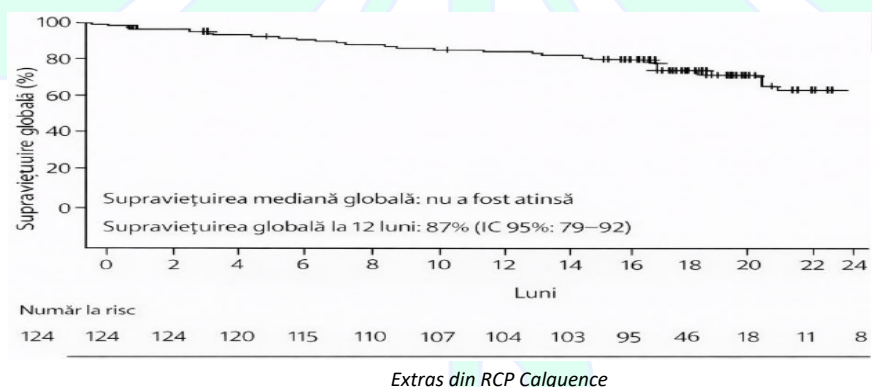
Estimările Kaplan–Meier arată că medianele pentru durata răspunsului, supraviețuirea fără progresie și supraviețuirea globală nu au fost atinse la momentul evaluării de către investigator.

**La 12 luni, durata estimată a răspunsului a fost de 72% (IC 95%: 62–80), iar proporția pacienților care au menținut supraviețuirea fără progresie a fost de 67% (IC 95%: 58–75), iar procentul estimat al pacienților aflați în viață la 12 luni a fost de 87%.**

**Figura 3: Curba Kaplan–Meier pentru supraviețuirea fără progresie**



**Figura 4: Curba Kaplan–Meier pentru supraviețuirea globală**



Cele mai frecvente evenimente adverse au fost, în principal, de grad 1 sau 2 și au inclus cefalee (38%), diaree (31%), fatigabilitate (27%) și mialgie (21%). Cele mai frecvente evenimente adverse de grad 3 sau mai severe au fost neutropenia (10%), anemia (19%) și pneumonia (5%). Nu au fost raportate cazuri de fibrilație atrială și a existat un singur caz de hemoragie de grad 3 sau mai sever.

Referitor la profilul de siguranță al monoterapiei cu acalabrutinib, în RCP Calquence se menționează că în rândul pacienților tratați cu acalabrutinib în monoterapie (în număr de 1478), cele mai frecvente ( $\geq 20\%$ ) reacții adverse induse de medicament, de orice grad au fost: infecțiile, diareea, cefaleea, durerea musculo-scheletică, echimozele, tusea, artralgia, fatigabilitatea, greața și erupțiile cutanate tranzitorii. Cel mai frecvent raportate ( $\geq 5\%$ ) reacții adverse induse de medicament cu severitate de grad  $\geq 3$  au fost: infecțiile, leucopenia, neutropenia, anemia, a doua malignitate primară și trombocitopenia.

### 3.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Acalabrutinibum și DC Calquence 100 mg comprimate filmate este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 4 state membre ale Uniunii Europene: Germania, Luxemburg, Suedia și Grecia.

#### **4. DATE ESTIMATIVE PRIVIND PACIENȚII ELIGIBILI DIN ROMÂNIA PENTRU TERAPIA CU DCI ACALABRUTINIBUM**

Conform informațiilor prezentate în documentația depusă de către solicitant, nr. total de pacienți (prevalenți și incidenți) pentru indicația supusă acestei evaluări estimat pentru tratamentul cu DCI Acalabrutinibum pentru o perioadă de 5 ani, sunt:

- 2 pacienți în primul an
- 81 de pacienți în primii 5 ani.

Estimările companiei s-au bazat pe incidența LMC, rata de rr/LMC BTKi-naivi și date interne de tratament.

#### **5. CONCLUZII**

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu **DCI Acalabrutinibum** având indicația aprobată centralizat: „*Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB)*” **întreține criteriile de adăugare a unei noi linii de tratament 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. Noua linie de tratament care se va adăuga este destinată pacienților cu limfom cu celule de manta recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton.**

#### **6. RECOMANDĂRI**

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Acalabrutinibum** pentru indicația: „*Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) recidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al tirozin kinazei Bruton (TKB)*”.

Raport finalizat în 24.04.2026

#### **Referințe bibliografice:**

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 5.994/2024
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Calquence
6. EPAR Calquence
7. <https://srh.org.ro/wp-content/uploads/2016/08/Caiet-de-Rezumat-Conferinta-Nationala-de-Hematologie-20141.pdf>
8. Orphanet: [Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](#)
9. Lamb J, et al. Trends in survival outcomes for mantle cell lymphoma. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1669. doi:10.1182/blood-2023-190383
10. Hoster E, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in younger patients with mantle cell lymphoma: results of the randomized trial of the European MCL Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565–75. doi:10.1016/S0140-6736(16)00739-X



**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](http://www.anm.ro)

11. Emanuele Cencini et al., *Survival Outcomes of Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Retrospective, 15-Year, Real-Life Study*  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10801596/pdf/hematolrep-16-00006.pdf>
12. EPAR TECARTUS [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU**

**Șef Serviciu SETS**  
**Farm Sp. Octavian MATEI**

