



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IBRUTINIBUM

INDICAȚIE:

Imbruvica este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu Macroglobulinemie Waldenström cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie

Data depunerii dosarului	03.04.2017
Numărul dosarului	1663

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Ibrutinibum
1.2. DC: Imbruvica 140 mg capsule
1.3 Cod ATC: L01XE27
1.4 Data eliberării APP: 21.10.2014
1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse, Belgia
1.6. Tip DCI: orfană
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
Concentrația	140 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilena x 120 capsule

- 1.8. Preț conform CaNaMed ediția din martie 2017, actualizat, ce include amendamentul din 04 octombrie 2017

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	36120.71 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	301.005 lei/cpr.

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Imbruvica [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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.	Doza recomandată în tratamentul MW este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.	Nu este precizată durata medie a tratamentului.

1. GENERALITĂȚI PRIVIND MACROGLOBULINEMIA WALDENSTROM

Macroglobulinemia Waldenström a fost definită de Organizația Mondială a Sănătății ca fiind un limfom limfoplasmocitic care asociază hipersecreția proteinei serice monoclonale IgM. Afecțiunea a fost descrisă pentru prima dată în anul 1944 de către medicul suedez Jan G. Waldenström, care a raportat 2 cazuri de pacienți care prezentau sângerări oro-nazale, anemie, limfadenopatie, hipergamaglobulinemie, rata de sedimentare eritrocitară crescută, hipervâscozitate, absența afectării osoase, citopenie și infiltrarea predominant limfoidă a măduvei osoase.

Această neoplazie reprezintă < 2% din toate subtipurile de limfom non Hodking. Până în prezent nu se cunoaște cauza care o determină.

Incidența macroglobulinemiei, conform datelor din literatura de specialitate, crește cu vârsta și este estimată la 0,38 per 100,000 de persoane per an. Sunt afectați predominant bărbații și populația de rasă albă, comparativ cu



populația de rasă neagră. În Europa, incidența macroglobulinemiei este de 7.3 per 1 milion în rândul bărbaților și de 4.2 per 1 milion în rândul femeilor.

Diagnosticul este stabilit, în general, la vârste înaintate, de peste 60 de ani. Confirmarea acestuia este dată de existența dovezilor histologice de infiltrare a măduvei osoase cu celule limfoplasmocitice în conformitate cu diagnosticul de limfom limfoplasmocitic, la care se asociază prezența proteinei serice monoclonale IgM.

Pacienții pot prezenta: pancitopenie și limfadenopatii apărute ca urmare a infiltrării tesuturilor cu celule limfoplasmocitice, organomegalie (hepatomegalie și splenomegalie), manifestări determinate de hipersecreția de IgM cum ar fi crioglobulinemia, simptome și semne asociate sindromului aglutininelor la rece, neuropatie demielinizantă, amiloidoză (care afectează rinichii, inima și sistemul nervos), infecții și hipervâscozitate simptomatică ce determină tulburări vizuale, cefalee, amețeli, alterarea conștiinței, fatigabilitate și slăbiciune.

Majoritatea pacienților prezintă niveluri crescute ale vâscozității serice de > 1,8 cP. Simptomatologia asociată sindromului de hipervâscozitate apare la valori ale vâscozității serice de > 4 cP. Există însă și situații în care un nivel al vâscozității serice de 3 cP determină modificări la nivel retinian și hemoragii care necesită intervenție terapeutică.

Prezența simptomelor în macroglobulinemia Waldenström se datorează fie masei tumorale fie hipersecreției proteinei monoclonale și impune inițierea terapiei. Administrarea terapiei în absența simptomelor asociate acestei neoplazii nu este recomandată.

Supraviețuirea pacienților diagnosticați cu macroglobulinemia Waldenström a crescut în ultimii ani, de la 57% în anul 1980 la 78% în anul 2005, conform rezultatelor unui studiu clinic. Îmbunătățirea ratei de supraviețuire a fost observată la toate grupele de vârstă, vârsta înaintată (> 65 ani) fiind asociată însă cu o rată inferioară de supraviețuire.

Alți factori corelați cu un prognostic slab în ceea ce privește supraviețuirea au fost: Hb ≤ 11,5g/dl, trombocite ≤ 100,000/mcl, β 2 microglobulina > 3mg/l și Ig M monoclonală > 7 g/dl.

În funcție de factorii enumerați, a fost creat un sistem internațional de evaluare a prognosticului în privința ratei de supraviețuire. Acesta este prezentat în tabelul următor:

Tabel 1: Sistem internațional de evaluare a prognosticului pentru Macroglobulinemia Waldenström

	Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut
Numărul factorilor de risc	≤ 1 (excluzând vârsta)	2 sau vârsta > 65 ani	> 2 factori de risc
Procentul de pacienți	27%	38%	35 %
Rata de supraviețuire la 5 ani	87%	68%	36%

Datele din literatura de specialitate atestă că supraviețuirea pacienților la 10 ani este de 66%.

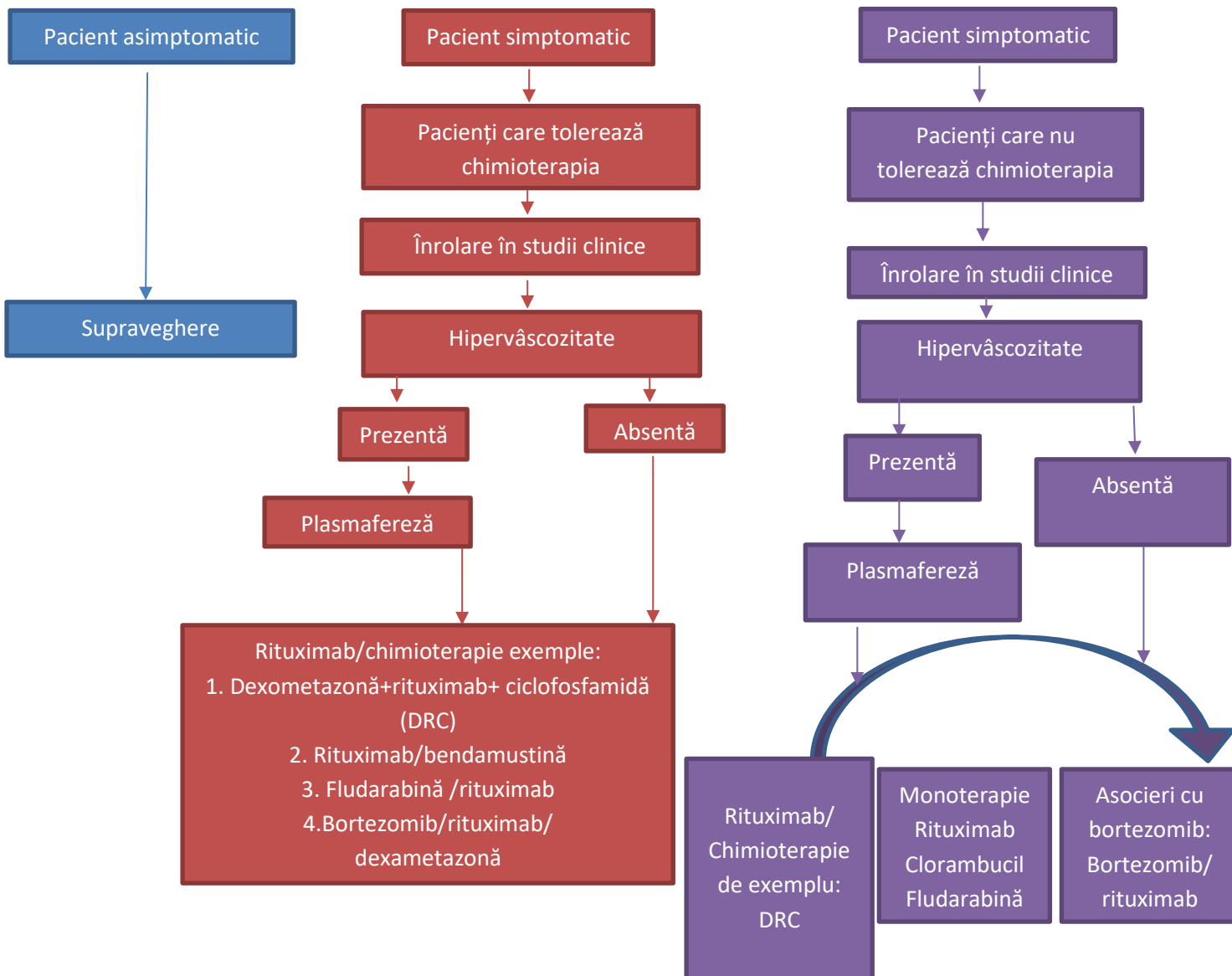
Macroglobulinemia Waldenström este o boală rară și incurabilă pentru care alternativele terapeutice sunt în continuă dezvoltare.

2. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINCE PRIVIND TRATAMENTUL MACROGLOBULINEMIEI WALDENSTROM

Ghidul Societății Europene de Oncologie publicat în anul 2013 și intitulat „Waldenström’s macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, cuprinde următoarele recomandări privind tratamentul bolii neoplazice [3]:

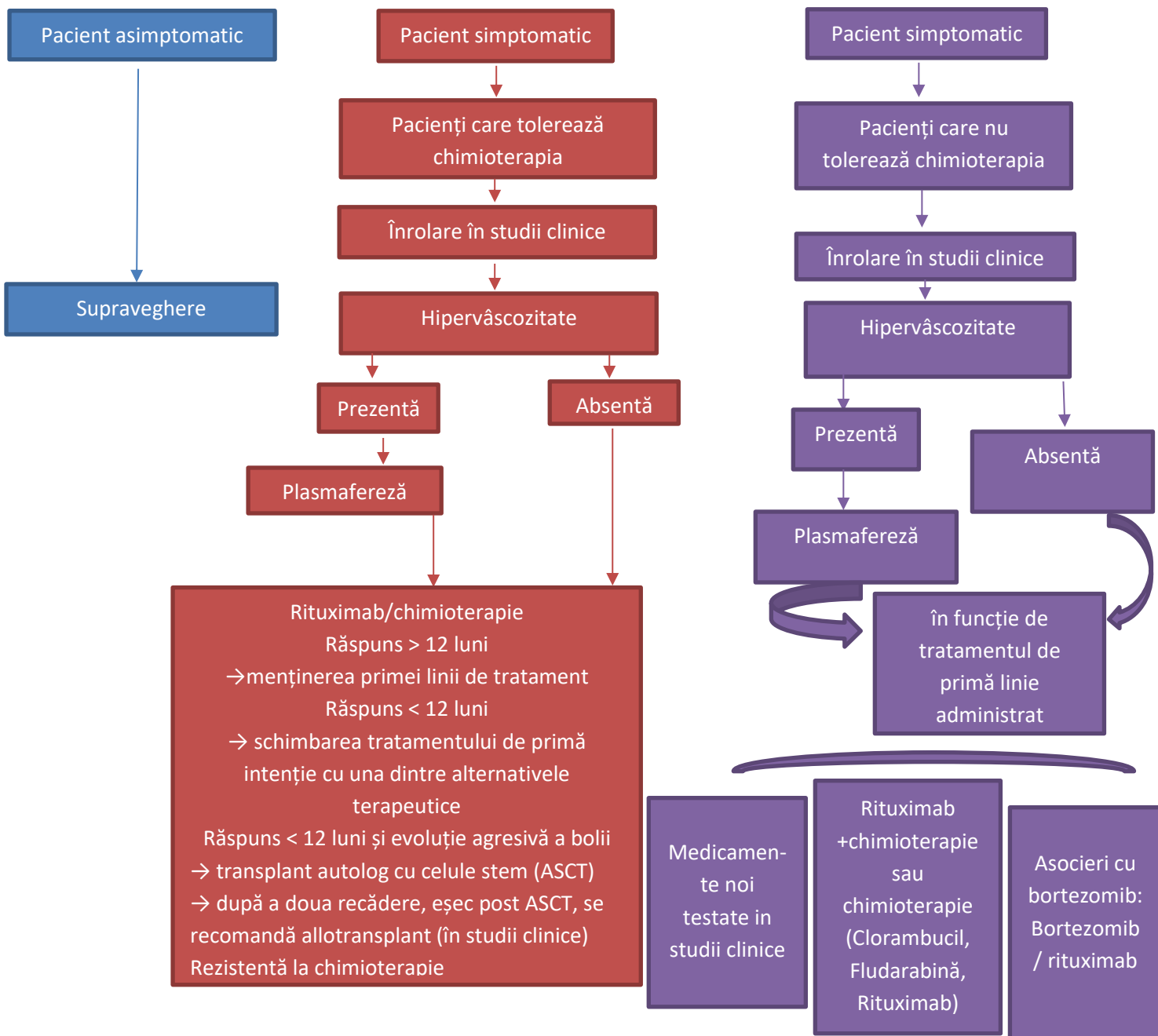


Pacienți naivi la tratamentul macroglobulinemiei Waldenstrom



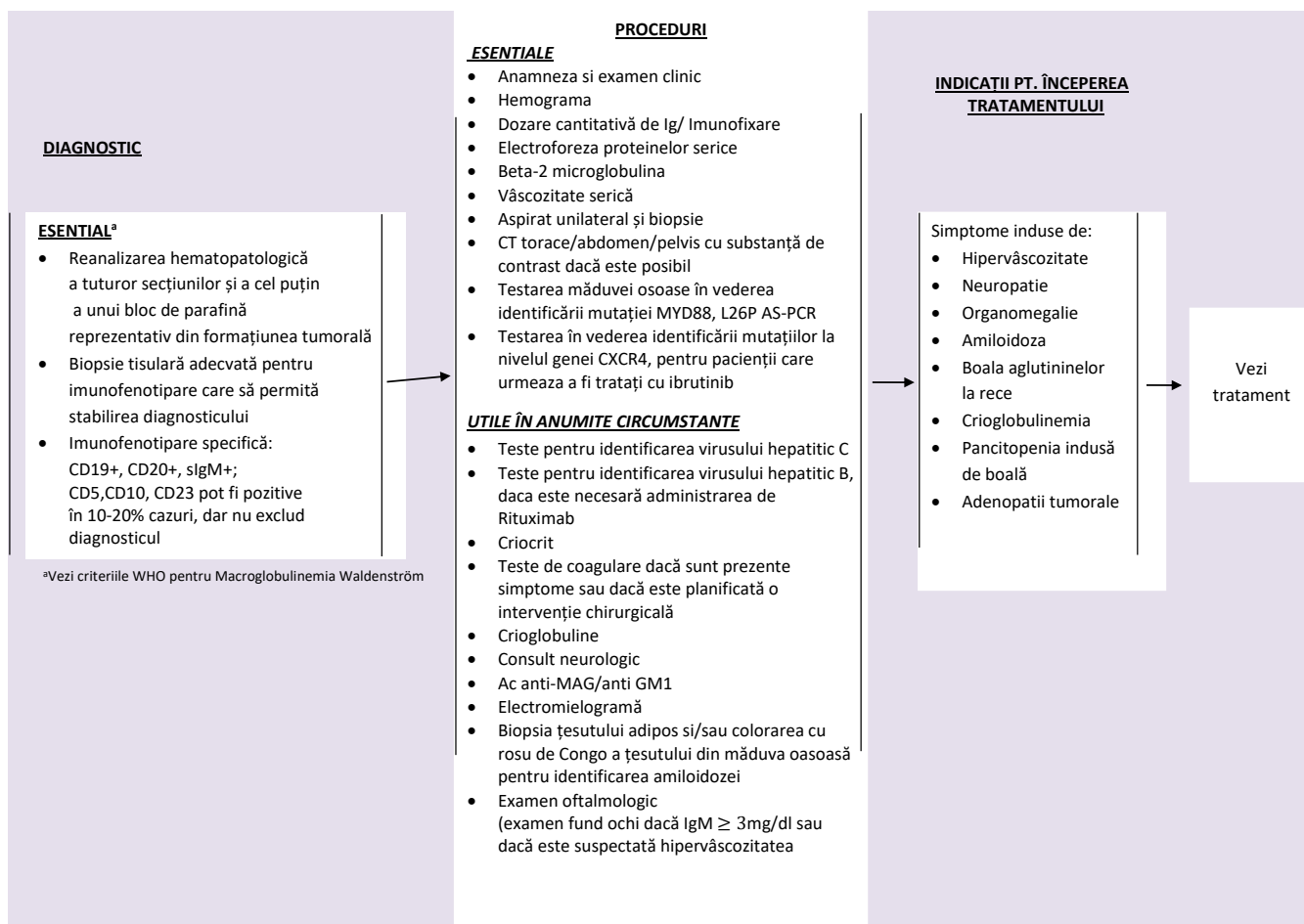


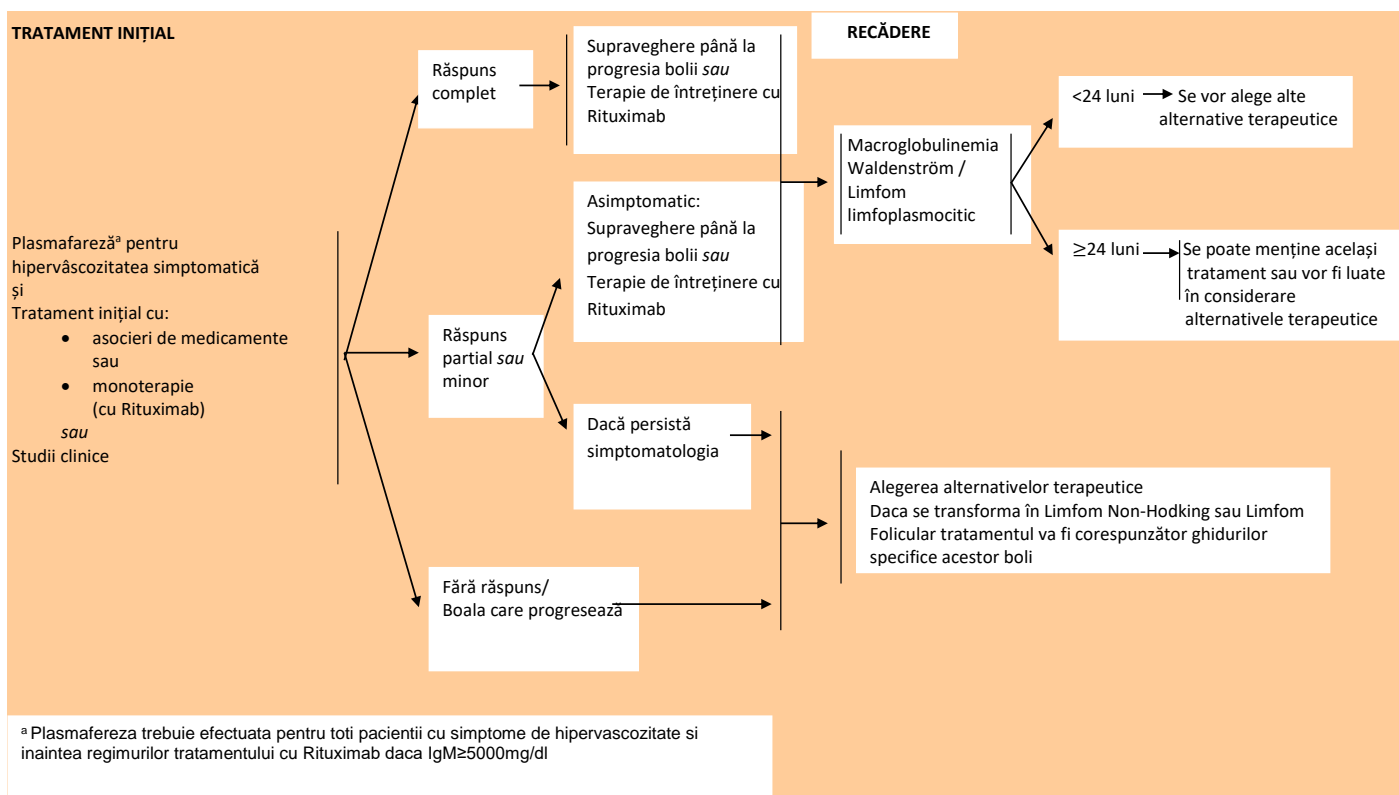
Pacienți cu recăderi la tratamentul de primă intenție inițiat pentru macroglobulinemia Waldenstrom





Ghidul NCCN pentru diagnosticul și tratamentul Macroglobulinemiei Waldenström, versiunea 1.2017, prezintă următoarele recomandări [4]:





Criteria WHO pentru limfomul limfoplasmocitic și macroglobulinemia Waldenström

- Limfom limfoplasmocitic:
 - Neoplasm al limfocitelor mici tip B, limfoplasmocite și a celulelor plasmaticice
 - În mod obișnuit afectare medulară și uneori afectare ganglionară și splenică
 - Nu întrunește criteriile nici unui alt neoplasm limfoid cu celule mici B care prezintă și diferențiere plasmocitară
- Macroglobulinemia Waldenström:
 - Limfom limfoplasmocitic cu afectare medulară și gamopatie monoclonală IgM indiferent de concentrație

Criteria pentru diagnosticul macroglobulinemiei Waldenström propuse la al II-lea workshop internațional (2002)

- gamopatie monoclonală IgM indiferent de valoare
- determinare medulară cu limfocite mici, plasmocite și celule plasmaticice
- determinare difuză, interstițială sau nodulară a infiltrației medulare
- CD19+, CD20+, sIgM+
- CD5, CD10, CD23 pot fi exprimate în unele cazuri de macroglobulinemie Waldenström, însă prezența acestora nu exclude diagnosticul.



REGIMURI TERAPEUTICE (enumerarea respectă ordinea alfabetică și nu reprezintă o abordare prioritară)

TRATAMENT INITIAL

Fără toxicitate asupra celulei stem

- Bortezomib ± rituximab
- Bortezomib/dexametazona,
- Bortezomib/dexametazona/rituximab
- Carfilzomib/rituximab/dexametazona
- Ciclofosamidă/doxorubicină/vincristină/prednison/rituximab
- Ibrutinib
- Rituximab
- Rituximab/ciclofosamidă/prednison
- Rituximab/ciclofosamidă/dexametazonă
- Thalidomida ± rituximab

Cu posibilă toxicitate asupra celulei stem

- Bendamustine ± rituximab
- Cladribina ± rituximab
- Clorambucil
- Fludarabina ± rituximab
- Fludarabină/ciclofosamidă/rituximab

TRATAMENT RECOMANDAT PACIENȚILOR PRETRATAȚI

Fără toxicitate asupra celulei stem

- Alemtuzumab
- Bortezomib ± rituximab
- Bortezomib/dexametazona
- Bortezomib/dexametazona/ rituximab
- Ciclofosamidă/doxorubicină/vincristină/prednison/rituximab
- Everolimus
- Ibrutinib
- Ofatumumab (pentru pacienții care nu tolerează rituximabul)
- Rituximab
- Rituximab/ciclofosamidă/prednison
- Rituximab/ciclofosamidă/dexametazonă
- Thalidomida ± rituximab

Cu posibilă toxicitate asupra celulei stem

- Bendamustine ± rituximab
- Cladribina ± rituximab
- Clorambucil
- Fludarabina ± rituximab
- Fludarabină/ciclofosamidă/rituximab

Transplant cu celule stem hematopoietice

- Se va efectua o selecție a cazurilor pentru:
 - Autotransplant cu celule stem
 - Alotransplant cu celule stem

**Criteriile de răspuns la tratament macroglobulinemiei Waldenström
adoptate la ce de-al VI-lea workshop internațional (2010)**

- 1. Răspuns complet** = nivelul de Ig M în limite normale și dispariția proteinei monoclonale prin imunofixare; absența dovezilor histologice de afectare a măduvei osoase și rezoluția adenopatiei sau organomegaliei (dacă au fost prezente inițial) și absența semnelor și simptomelor care pot fi atribuite macroglobulinemiei Waldenström
- 2. Răspuns parțial** = reducerea cu $\geq 50\%$ a nivelului seric de Ig M și reducerea adenopatiei sau organomegaliei (dacă au fost prezente inițial) constatată la examinarea clinică sau prin scanare CT. Nu sunt prezente simptome sau semne de boală activă.
- 3. Răspuns parțial foarte bun** = reducerea cu $\geq 90\%$ a nivelului seric de Ig M și reducerea adenopatiei sau organomegaliei (dacă au fost prezente inițial) constatată la examinarea clinică sau prin scanare CT. Nu sunt prezente simptome sau semne de boală activă.
- 4. Răspuns parțial minor** = reducerea cu $\geq 25\%$ dar $< 50\%$ a nivelului seric de Ig M și reducerea adenopatiei sau organomegaliei (dacă au fost prezente inițial) constatată la examinarea clinică sau prin scanare CT. Nu sunt prezente simptome sau semne de boală activă.
- 5. Boală stabilă** = $< 25\%$ reducere și $< 25\%$ creștere a nivelului seric de Ig M fără progresia adenopatiei sau organomegaliei, citopeniei, sau fără prezența simptomelor clinice semnificative sau/și a semnelor asociate bolii



6. Boală care progresează = creșterea cu $\geq 25\%$ a nivelului seric de IgM confirmată de a doua determinare sau progresia clinic semnificativă a modificărilor asociate bolii (ca de ex. anemia, trombocitopenia, leucopenia, adenopatii/organomegalie) sau a simptomelor cauzate de boală (febră recurentă fără cauză cunoscută $\geq 38.4^\circ\text{C}$, transpirații nocturne abundente, $\geq 10\%$ scădere a greutatei corporale, sau hipervâscozitate prezentă, neuropatie, crioglobulinemie simptomatică, sau amiloidoză prezente).

3. DESEMNAREA CA ORFAN

În data de 29 aprilie 2014 Comisia Europeană a decis acordarea statutului de medicament orfan pentru ibrutinib în indicația: „tratamentul limfomului limfoplasmocitic”, [5].

La momentul evaluării s-a estimat că prevalența limfomului limfoplasmocitic este mai mică de 0.1 din 10.000 de locuitori din Uniunea Europeană, echivalentul unui număr mai mic de 5 000 de pacienți.

Tratamentul limfomului limfoplasmocitic era reprezentat de imunoterapie și de asocierea dintre imunoterapie și chimioterapie. Obiectivul principal al tratamentului în limfomul limfoplasmocitic a fost reprezentat de încetinirea progresiei bolii.

Rezultatele studiilor clinice inițiate au arătat că ibrutinibul administrat pacienților diagnosticați cu limfom limfoplasmocitic rezistent la terapiile curente aduce un beneficiu semnificativ. La acea dată, s-a apreciat că ibrutinibul acționează prin blocarea acțiunii enzimei numită tyrozina kinaza Bruton.

Ibrutinibul a îndeplinit 3 condiții pentru care a fost încadrat ca medicament orfan:

- ✓ s-a administrat într-o afecțiune severă;
- ✓ la momentul evaluării existau metode alternative de profilaxie, diagnostic sau tratament;
- ✓ s-a administrat într-o boală considerată rară (limfomul limfoplasmocitic nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană), iar costurile acestei terapii au fost destul de mari.

În perioada 16-18 iunie 2015, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului ibrutinib pentru a stabili dacă la momentul acordării autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinește criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan.

În urma reevaluării, experții din cadrul COMP au concluzionat următoarele:

- ✓ statusul de boală severă a rămas neschimbat din anul 2014 când a fost încadrat ca orfan,
- ✓ prevalența bolii la momentul reevaluării ($< 0,1$ persoane afectate din 10 000 locuitori din Uniunea Europeană) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- ✓ la momentul reevaluării singurele tratamente autorizate au fost imunoterapia și combinația dintre imunoterapie (ca de exemplu rituximab) și chimioterapie
- ✓ beneficiul terapeutic semnificativ estimat în prealabil pentru ibrutinib a fost justificat de rezultatele studiului clinic principal care au evidențiat că 87% dintre pacienții înrolați care prezentau recăderi sau rezistență la tratamentele anterioare administrate, au răspuns la ibrutinib



- ✓ ibrutinibul ar putea aduce beneficii și pentru pacienții netratați în prealabil pentru limfom limfoplasmocitic, care prezintă contraindicații pentru administrarea chimioterapiei.

În raport se precizează că experții Comitetului pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman din cadrul Agenției Europene a Medicamentului au recomandat extinderea indicației de administrare pentru imbruvica de la „tratamentul limfomului limfoplasmocitic,” la „tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemiei Waldenstrom care au primit cel puțin o terapie anterioară sau care sunt naivi la tratament și neeligibili pentru administrarea chimioterapiei,,

Cel de-al doilea raport al Comitetului pentru medicamente orfane a fost publicat în data de 8 septembrie 2015 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului și reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru ibrutinib [6].

4. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației pe propria răspundere a companiei deținătoare a autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Ibrutinibum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene, în procent de 100%: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia și Ungaria.

5. TRATAMENTUL MACROGLOBULINEMIEI WALDENSTROM COMPENSAT ÎN ROMÂNIA

La data întocmirii acestui raport, în Ordinul 1301/500/2008 actualizat în 27 iulie 2017, este listat un singur medicament pentru tratamentul Macroglobulinemiei Waldenstrom: chlorambucilum.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE –15 țări	25
Total Punctaj	80



7. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 actualizat prin O.M.S. 487/2017, care a modificat și a completat O.M.S. 861/2014 și O.M.S.1200/2014, medicamentul cu DCI **Ibrutinibum** întrunește punctajul de **admitere necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ibrutinibum indicat „*în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu Macroglobulinemie Waldenström cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de linia întâi la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie*”.

Referințe Bibliografice

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului *IMBRUVICA 140 mg capsule* versiunea publicată în 29 septembrie 2016, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf, accesat în noiembrie 2017
2. Morie Gertz, CME Information: Waldenstrom macroglobulinemia: 2015 update on diagnostic, risk-stratification, and Management, *American Journal of Hematology*, vol. 90, no.4, aprilie 2015
3. C. Buske, Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi155–vi159, 2013
4. Waldenström's macroglobulinaemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, versiunea 1.2017-ianuarie 31.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
5. Public summary of opinion on orphan designation Ibrutinib for the treatment of treatment of lymphoplasmacytic lymphoma, 3 June 2014 EMA/COMP/172279/2014 Committee for Orphan Medicinal Products http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2014/06/WC500167856.pdf, accesat în noiembrie 2017
6. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of addition of a new indication to the marketing authorisation, Imbruvica (ibrutinib) for the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma, 8 September 2015 EMA/COMP/396537/2015 Committee for Orphan Medicinal Products http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2015/09/WC500193211.pdf

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu