



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Ibrutinib

INDICAȚIE: în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de primă linie în prezența deleției 17p sau mutației TP53 la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie

Data depunerii dosarului 15.01.2016

Numărul dosarului 20725

PUNCTAJ: 75



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ibrutinib

1.2.1. DC: Imbruvica 140 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01XE27

1.4. Data eliberării APP: 21 octombrie 2014

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

1.6. Tip DCI: orfan

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

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	140 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă x 90 capsule flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă x 120 capsule

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	27108,25 RON (pentru flaconul de 90 cps) 36120,71 RON (pentru flaconul de 120 cps)
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	301,20 RON (pentru flaconul de 90 cps) 301 RON (pentru flaconul de 120 cps)



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ul Imbruvica

Indicație terapeutică	Doza zilnică*	Durata medie a tratamentului
IMBRUVICA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau ca terapie de primă linie în prezența deleției 17p sau mutației TP53 la pacienții care nu sunt eligibili pentru chimioimunoterapie.	Doza recomandată în tratamentul LLC este de 420 mg (trei capsule) o dată pe zi.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

*pentru ajustări ale dozei de ibrutinib a se consulta RCP-ul Imbruvica

2. GENERALITĂȚI PRIVIND LEUCEMIA LIMFOCITARĂ CRONICĂ

Leucemia limfocitară cronică (LLC) este cea mai frecventă formă de leucemie din lumea occidentală, cu o incidență de 4,2/100 000/an [1]. Incidența acestei afecțiuni crește la >30/100 000/an la persoane cu vârste >80 de ani. Datele din literatura de specialitate au evidențiat că vârsta mediană la momentul stabilirii diagnosticului de leucemie limfocitară cronică este de 72 de ani, numai 10% dintre pacienți fiind diagnosticați cu această afecțiune la vârste sub 55 de ani.

Diagnosticul de LLC este stabilit pe baza următoarelor criterii [2]:

- prezența în sângele periferic a ≥ 5000 de limfocite B monoclonale/ μl pe o perioadă de cel puțin 3 luni (clonalitatea limfocitelor B circulante necesitând a fi determinată prin citometrie în flux).
- celulele leucemice de pe frotiul de sânge sunt, caracteristic, limfocite mici, aparent mature, cu o bandă îngustă de citoplasmă și cu un nucleu dens fără nucleoli delimitați și cu cromatina parțial agregată (limfocite atipice mari, sau prolimfocite pot fi prezente pe frotiul de sânge).

În clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), se consideră că limfomul limfocitic cu celulă mică (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) și LLC reprezintă aceeași entitate.

Diagnosticul de SLL necesită prezența limfadenopatiei și/ sau a splenomegaliei, cu un număr de limfocite B în sângele periferic care să nu depășească $5 \times 10^9/\text{l}$. Celulele SLL prezintă același imunofenotip ca și celulele LLC. Dacă este posibil, diagnosticul de SLL trebuie să fie confirmat prin evaluarea histopatologică a unei biopsii dintr-un ganglion limfatic.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În absența limfadenopatiei și a organomegaliei, a citopeniei și a simptomelor clinice, prezența a <5000 de limfocite B monoclonale/ μ l este definită ca 'limfocitoză B monoclonală' (LBM) [2]. Progresia spre LLC apare în 1–2% dintre cazurile de LBM pe an [3].

Supraviețuirea mediană în leucemia limfocitară cronică este estimată utilizând două sisteme de stadializare: Binet și Rai. În Europa, cel mai frecvent utilizat este sistemul de stadializare Binet, iar în SUA, cel mai utilizat sistem de stadializare este Rai. Aceste sisteme de stadializare sunt prezentate în tabelele de mai jos.

Tabel 1 Stadializarea Binet

STADIU	DEFINIȚIE	SUPRAVIEȚUIRE MEDIANĂ**
BINET A	Hb $\geq 10,0$ g/dl, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, <3 regiuni cu ganglioni limfatici*	>10 ani
BINET B	Hb $\geq 10,0$ g/dl, trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$, ≥ 3 regiuni cu ganglioni limfatici*	>8 ani
BINET C	Hb <10,0 g/dl, trombocite <100x10 ⁹ /l	6,5 ani

*regiunile cu ganglioni limfatici sunt reprezentate de limfadenopatie uni- și bilaterală în regiunile: cervicală, axilară, inghinală, splinei și hepatică

**valorile supraviețuirii mediane au fost adaptate în raport cu datele existente în urmă cu 30 de ani

Tabel 2 Stadializarea Rai

STADIU	DEFINIȚIE	SUPRAVIEȚUIRE MEDIANĂ
RISC SCĂZUT		
RAI 0	Limfocitoză >15x10 ⁹ /l	>10 ani
RISC INTERMEDIAR		
RAI I	Limfocitoză și limfadenopatie	>8 ani
RAI II	Limfocitoză și hepatomegalie și/sau splenomegalie cu/fără limfadenopatie	
RISC ÎNALT		
RAI III	Limfocitoză și Hb <11,0 g/dl cu/fără limfadenopatie/organomegalie	6,5 ani
RAI IV	Limfocitoză și trombocite <100x10 ⁹ /l cu/fără limfadenopatie/organomegalie	

Prognosticului pacienților cu LLC, în special pentru stadiile timpurii ale bolii, poate fi apreciat cu ajutorul unor markeri suplimentari [4]:

- deleția (17p) și mutația genei p53*

*Pacienții cu o deleție (17p) detectabilă sau cu o mutație a genei p53 (5–10% dintre pacienți) au cel mai nefavorabil prognostic, având o supraviețuire globală mediană de 2–5 ani.





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- deleția (11q)**

**Un alt marker de prognostic negativ identificat la ~20% dintre pacienți a fost deleția (11q). Totuși, evoluția nefavorabilă a pacienților cu deleția (11q) este îmbunătățită prin chimioimunoterapia cu FCR (fludarabină, ciclofosamidă și rituximab) [5].

- mutații ale genelor NOTCH1, SF3B1, MYD88, sau BIRC3***

***Mutațiile genelor NOTCH1, SF3B1, MYD88, sau BIRC3 sunt predictorii ai prognosticului nefavorabil, în absența mutației TP53.

- status IGHV (*immunoglobulin heavy chain variable* -regiunea variabilă a lanțului greu al imunoglobulinelor) fără mutații****

****Aproximativ 50% dintre pacienții cu LLC prezintă un status IGHV fără mutații. Acești pacienți prezintă o durată semnificativ mai scurtă a supraviețuirii globale și o perioadă mai scurtă până la intervenția terapeutică.

Evoluția leucemiei limfocitare cronice poate fi complicată de:

- apariția citopeniilor autoimune, precum anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia autoimună, hipogamaglobulinemia,
- dezvoltarea afecțiunilor maligne secundare (riscul fiind de 2-7 ori mai crescut), inclusiv sindroame mielodisplazice secundare, leucemie mieloblastică acută, precum și tumori solide,
- de transformarea acestei afecțiuni (în 2%-5% cazuri) în limfom difuz cu celule mari B (numită transformare Richter), sau în limfom Hodgkin [11].

Terapia leucemiei limfocitare cronice nu este curativă.

Un număr mic de pacienți obțin răspunsuri la fiecare regim terapeutic inițiat. De cele mai multe ori, rezistența la tratament se instalează treptat.

Pacienții care prezintă recăderi după o perioadă de peste 1 an în care boala nu a progresat, sunt considerați „sensibili la tratament”, și pot fi candidați pentru reinițierea terapiei.

Pacienții care prezintă recăderi după un interval de timp mai scurt, sau sunt refractari la terapia de primă linie, sau prezintă deleția 17p reprezintă o categorie de pacienți dificil de tratat [12].

Terapia leucemiei limfocitare cronice recomandată de ghidurile internaționale este detaliată la punctul 4.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

Statutul de orfan pentru medicamentul cu DCI ibrutinib a fost acordat de către Comisia Europeană la data de 26 Aprilie 2012 (EU/3/12/984), pentru următoarele indicații [13]:

- tratament pentru pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară
- terapie de primă linie pentru pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie și care prezintă deleția 17p sau mutația TP53.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Studiile non-clinice efectuate au arătat că ibrutinibul acționează prin inhibarea susținută a activității enzimatică a tirozin kinazei Bruton (BTK). Această enzimă, existentă în principal la nivelul limfocitelor B, prezintă un rol important în supraviețuirea limfocitelor B și în migrarea acestor celule spre organele limfoide, în scopul proliferării.

S-a apreciat că administrarea ibrutinibului va încetini migrarea limfocitelor B și va determina apoptoza acestor celule, în felul acesta fiind încetinită progresia leucemiei limfocitare cronice.

La momentul desemnării ibrutinibului ca medicament orfan, leucemia limfocitară cronică afecta 3 persoane din 10.000 de locuitori din UE, iar principala terapie era reprezentată de chimioterapie.

Terapia leucemiei limfocitare cronice era recomandată în funcție de anumiți factori, precum:

- gradul de extindere al bolii,
- administrarea unui tratament anterior specific acestei boli
- vârsta pacientului,
- simptomele prezente și
- starea generală a bolnavului.

Terapia era inițiată doar în prezența simptomelor supărătoare specifice bolii și nu era recomandată pentru anumite categorii de pacienți:

- pacienți care nu prezentau simptomatologie determinată de această afecțiune
- pacienți a căror boală se agrava foarte lent.

În urma evaluării, experții din cadrul Comisiei Europene, au decis că ibrutinibul respectă cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (raportul EMA/COMP/219979/2012 Rev.2) [13]:

- patologia în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată gravă;
- existau metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie pentru boala în care era indicată utilizarea ibrutinibului, la momentul evaluării;
- afecțiunea în care era indicată administrarea medicamentului a fost considerată rară (nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar tratamentul necesita investiții mari.

În data de 24 iulie 2014, Comitetul pentru medicamente pentru uz uman (CHMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru ibrutinib cu indicațiile menționate mai sus.

În perioada 2-4 septembrie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului ibrutinib pentru a stabili dacă la



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

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 [14]:

- statusul de boală severă a rămas neschimbat,
- prevalența bolii la momentul reevaluării (3 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE) a rămas sub pragul valorii prevalenței necesare pentru declararea unui medicament ca orfan (5 persoane afectate din 10 000 locuitori din UE),
- principalele opțiuni terapeutice, la momentul reevaluării, erau reprezentate de chimioterapie, clorambucil și fludarabină, iar pentru pacienții care nu răspundeau la chimioterapie, sau prezentau recăderi, terapia era reprezentată de ofatumumab sau de asocierea dintre rituximab și chimioterapie.
- ibrutinibul a prezentat un beneficiu terapeutic semnificativ în leucemia limfocitară cronică, îmbunătățind supraviețuirea globală și supraviețuirea fără progresia bolii, comparativ cu terapiile existente la momentul reevaluării
- ibrutinibul s-a dovedit a fi eficace pentru pacienții diagnosticați cu leucemia limfocitară cronică care prezentau mutații (deleția 17p sau mutația TP53) a căror prezență se asocia cu un prognostic nefavorabil.

Raportul publicat în data de 26 noiembrie 2014 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA/COMP/535574/2014) reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru olaparibum.

În 21 Octombrie 2014, medicamentul cu DCI ibrutinib a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Imbruvica.

4.RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

Conform ghidului clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat „Leucemie limfocitară cronică: Ghidul ESMO de practică clinică pentru diagnosticare, tratament și urmărire,, publicat în anul 2015, sunt recomandate anumite opțiuni terapeutice în funcție de stadiul bolii [11].

Stadiile incipiente ale bolii

(Stadiile Binet A și B fără boală activă; Rai 0, I și II fără boală activă)

Tratamentul standard pentru pacienții aflați în stadiile precoce ale bolii este reprezentat de o strategie de supraveghere și așteptare [I, A]. Rezultatele studiile clinice anterioare au arătat că tratamentul chimioterapic nu prezintă avantaje în privința supraviețuirii pacienților cu LLC în stadii incipiente[6]. Supravegherea presupune efectuarea la intervale de 3–12 luni a hemogramei și examinarea clinică.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tratamentul bolii active, în stadii avansate

(stadiile Binet A și B cu boală activă, stadiul Binet C; Rai 0–II cu boală activă, Rai III–IV)

Terapia trebuie administrată numai pacienților cu boală activă, simptomatică.

Următoarele elemente definesc boala activă: simptome de tip B semnificative, citopenii care nu sunt determinate de fenomene autoimune și simptome sau complicații determinate de limfadenopatie, splenomegalie sau hepatomegalie, timpul de dublare a numărului de limfocite <6 luni (numai la pacienții cu >30 000 limfocite/ μ l), precum și anemia autoimună și/sau trombocitopenia cu răspuns slab la terapiile convenționale [I, A].

Prezența deleției 17p sau a mutației TP53, fără existența elementelor ce definesc boala activă nu reprezintă o indicație pentru a fi inițiată terapia.

Tratamentul de linia întâi pentru pacienții care nu prezintă mutația TP53 dar care au o stare generală bună (pacienți care nu prezintă afecțiuni majore, sunt activi fizic și au funcție renală normală) este reprezentat de asocierea fludarabină, ciclofosamidă și rituximab (FCR). Acest regim terapeutic a demonstrat creșterea supraviețuirii globale a pacienților cu LLC.

Comparațiile bazate pe alți analogi purinici, de exemplu cladribină [7] sau pentostatina [8], au demonstrat un nivel similar de activitate, însă nu se știe dacă acestea pot înlocui fludarabina din regimul FCR [II, B].

La pacienții cu stare generală bună, dar vârstnici, administrarea regimului terapeutic FCR a fost asociată cu o rată crescută de apariție a infecțiilor severe, comparativ cu asocierea bendamustină și rituximab. De aceea, pentru această categorie de pacienți, se recomandă administrarea regimului terapeutic cu bendamustină și rituximab, chiar dacă acesta a dovedit a produce mai puține remisii complete decât regimul FCR.

La pacienții cu comorbidități relevante, care nu prezintă mutația TP53, asocierea dintre clorambucilul și un anticorp anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, sau obinutsumab) reprezintă terapia standard [I, A] [9, 10].

Pacienții care prezintă mutația TP53 au un prognostic nefavorabil, chiar dacă au urmat terapie cu regimul FCR. De aceea, pentru această categorie de pacienți, se recomandă administrarea de medicamente noi, inhibitorii, precum **ibrutinib**, idelalisib sau rituximab, atât ca primă linie terapeutică cât și în caz de recidive.

Pentru pacienții care au răspuns la un tratament inhibitor poate fi avut în vedere transplantul alogenic de celule stem.

Tratamentul recidivelor și al bolii refractare se recomandă doar pentru pacienții simptomatici. Pacienții care prezintă recidive, dar sunt asimptomatici, trebuie urmăriți, fără a li se administra terapie pentru o perioadă lungă de timp.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tratamentul de linia întâi poate fi repetat dacă recidiva sau progresia bolii apar la cel puțin 24–36 de luni după chimioimunoterapie și dacă mutația TP 53 a fost exclusă [III, B].

Dacă recidiva apare în intervalul de 24–36 de luni după chimioimunoterapie sau dacă boala nu răspunde la terapiile de linia întâi, regimul terapeutic trebuie să fie schimbat cu una dintre următoarele opțiuni [III, B]:

- monoterapie cu antagoniști BCL2, sau în asociere cu alte medicamente în cadrul unor studii clinice
- inhibitorul tirozin kinazei Bruton: **ibrutinib**
- asociere între inhibitorul PI3K idelalisib și rituximab
- alte asocieri de chimioimunoterapeutice pot fi administrate dacă mutația TP53 nu este identificată.

Pentru pacienții care nu au răspuns la terapia cu un inhibitor kinazic sau care nu au progresat sub acest tratament, se recomandă administrarea unui alt inhibitor kinazic sau a unui antagonist BCL2.

Pentru pacienții care au atins a doua remisie cu a doua administrare a unui medicament inhibitor, se recomandă inițierea transplantului alogenic de celule stem.

Transplantul autolog de celule stem nu pare să determine rezultate mai bune față de chimioimunoterapie.

Transplantul alogenic de celule stem trebuie avut în vedere pentru pacienții care au prezentat remisii cu inhibitori ai kinazei sau cu antagoniști ai BCL2, după recăderi sub chimioterapie sau la pacienții la care s-au identificat fie deleția 17p fie mutația TP53.

Pentru aceste situații, tratamentul pe termen lung cu inhibitori reprezintă o alternativă terapeutică. Însă decizia abordării terapeutice va fi luată în funcție de riscurile asociate transplantului (existența unui donator compatibil, vârsta pacientului, comorbiditățile asociate, răspunsul la tratament), riscurile asociate bolilor existente și de preferința pacientului.

Pentru pacienții care au prezentat multiple eșecuri terapeutice, transplantul alogenic de măduvă osoasă trebuie luat în considerare [11].

Ghidul NCCN versiunea 1 din 2016 prezintă următoarele recomandări privind tratamentul leucemiei limfocitare cronice [16]:

- pentru pacienții aflați în oricare din stadiile RAI, care asociază comorbidități semnificative și prezintă indicație de inițiere a terapiei, se recomandă:

❖ *pentru situațiile în care delețiile 17p și 11q sau mutația TP53 nu au fost identificate*

- terapie de primă linie (în cazul pacienților care nu tolerează analogi purinici):

1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categoriea 1)
2. Ofatumumab+ Clorambucil
3. Rituximab + Clorambucil
4. Obinutuzumab (Categoriea 2B)



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
5. Bendamustină (in doza de 70mg/m² pentru ciclul 1, ulterior doza crescand la 90mg/m², pentru ciclurile urmatoare, daca este tolerata) ± Rituximab
 6. Obinutuzumab (categoria 2B)
 7. Fludarabină ± Rituximab (Categoria 2B)
 8. Clorambucil (Categoria 2B)
 9. Rituximab (Categoria 3)
- terapie de primă linie (în cazul pacienților care nu tolerează analogi purinici):
 1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categoria 1)
 2. Ofatumumab+ Clorambucil
 3. Rituximab + Clorambucil
 4. Obinutuzumab (Categoria 2B)
 5. Rituximab (Categoria 2B)
 6. Clorambucil (Categoria 2B)
 7. Corticosteroizi (Categoria 3)
 - terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 1. **Ibrutinib (Categoria 1)**
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoria 1)
 3. Idelalisib
 4. Chimioimunoterapie:
 - a. Bendamustina ± Rituximab
 - b. regim FCR cu doze mici
 - c. regim PCR cu doze mici
 - d. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 - e. Rituximab + Clorambucil
 5. Ofatumumab
 6. Obinutuzumab
 7. Lenalidomidă ± rituximab
 8. Alemtuzumab ± rituximab
 9. Rituximab în doză mare (Categoria 2B)
- ❖ *pentru situațiile în care deleția 17p și mutația TP53 nu au fost identificate dar există deleția 11q*
- terapie de prima linie
 1. Obinutuzumab + Clorambucil (Categoria 1)
 2. Ofatumumab+ Clorambucil
 3. Rituximab + Clorambucil
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
4. Bendamustină (70mg/m² în ciclul 1, doza următoare crescând la 90mg/m², dacă este tolerată) ± Rituximab
 5. Ciclofosamidă, Prednison ± Rituximab
 6. Regim FCR cu doze mici
 7. Clorambucil
 8. Rituximab (categoria 3)
- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 - 1. Ibrutinib (Categoriea 1)**
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 3. Idelalisib
 4. chimioimunoterapie:
 - a. Bendamustina ± Rituximab
 - b. regim FCR cu doze mici
 - c. regim PCR cu doze mici
 - d. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 - e. Rituximab + Clorambucil
 5. Ofatumumab
 6. Obinutuzumab
 7. Lenalidomidă ± rituximab
 8. Alemtuzumab ± rituximab
 9. Rituximab în doză mare (Categoriea 2B).
- pentru pacienții aflați în oricare din stadiile RAI, care nu asociază comorbidități semnificative și prezintă indicație de inițiere a terapiei, se recomandă:
 - ❖ *pentru situațiile în care delețiile 17p și 11q sau mutația TP53 nu au fost identificate*
 - terapie de primă linie: Chimioimunoterapie
 1. Regim FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab)-categoria 1
 2. Regim FR (Fludarabina, Rituximab)
 3. Regim PCR (Pentostatin, Ciclofosamidă, Rituximab)
 4. Bendamustină ± Rituximab
 - terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 - 1. Ibrutinib (Categoriea 1)**
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 3. Idelalisib
 4. Chimioimunoterapie:
 - a. Regim FCR





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- Prednison)
- b. Regim PCR
 - c. Bendamustina ± Rituximab
 - d. Fludarabina+ Alemtuzumab
 - e. Regim RCHOP (Rituximab, Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină,
 - f. Regim OFAR (Oxaliplatin, Fludarabină, Citarabină, Rituximab)
 - g. Ofatumumab
 - h. Obinutuzumab
 - i. Lenalidomidă ± Rituximab
 - j. Alemtuzumab ± Rituximab
 - k. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab

❖ *pentru situațiile în care deleția 17p și mutația TP53 nu au fost identificate dar există deleția 11q*

- terapie de primă linie: Chimioimunoterapie
 - a. Regim FCR (Fludarabina, Ciclofosfamidă, Rituximab)-categoria 1
 - b. Bendamustină ± Rituximab
 - c. Regim PCR (Pentostatin, Ciclofosfamidă, Rituximab)
 - d. Obinutuzumab + Clorambucil
- terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 1. **Ibrutinib (Categoriea 1)**
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoriea 1)
 3. Idelalisib
 4. chimioimunoterapie:
 - a. Regim FCR
 - b. Regim PCR
 - c. Bendamustina ± Rituximab
 - d. Fludarabină + Alemtuzumab
 - e. Regim OFAR
 5. Ofatumumab
 6. Obinutuzumab
 7. Lenalidomidă ± rituximab
 8. Alemtuzumab ± rituximab
 9. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab.

Pentru pacienții care nu prezintă comorbidități semnificative asociate și prezintă recăderi sau sunt refractari la tratamentele administrate anterior, trebuie avut în vedere transplantul alogenic cu celule stem.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ *pentru situațiile în care s-au identificat deleția 17p și/sau mutația TP53*
 - înrolarea în studii clinice în care se testează noi terapii
 - terapia de primă linie:
 1. **Ibrutinib**
 2. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 3. Regim FCR
 4. Regim FR
 5. Obinutuzumab + Clorambucil
 6. Alemtuzumab ± Rituximab
 - terapie pentru recăderi și pentru cazurile rezistente la terapia administrată anterior:
 1. **Ibrutinib**
 2. Idelalisib + rituximab (categoria 1)
 3. Idelalisib
 4. Metilprednisolon în doză mare + Rituximab
 5. Lenalidomide ± Rituximab
 6. Alemtuzumab ± Rituximab
 7. Ofatumumab
 8. Regimul OFAR.

Pentru pacienții care prezintă deleția 17p sau mutația TP53, cariotip complex (≥ 3 anomalii) și se află în remisie după terapia cu inhibitor de BTK, poate fi luată în discuție transplantul alogenic cu celule stem.

5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, ibrutinibul este rambursat în 15 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Republica Cehă, Franța, Germania, Ungaria, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Suedia, Spania.

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind compensarea ibrutinibului în 5 țări membre UE: Cehia, Danemarca, Ungaria, Slovacia și Spania.

Pentru restul țărilor menționate în formularul de cerere, în care este rambursat ibrutinibul, au fost depuse link-urile pentru verificarea statutului de compensare însoțite de print screen-uri ale dovezilor de compensare din aceste țări.

În urma verificării link-urilor corespunzătoare țărilor în care este rambursat ibrutinibul, s-a constatat că acest medicament nu este rambursat în Marea Britanie și nici în Luxemburg (contrar declarațiilor solicitantului).





MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pentru Franța și Germania au fost depuse recomandările pentru rambursare (rapoartele HAS și G-BA), care nu au fost luate în considerare pentru acordarea punctajului, întrucât aceste dovezi nu reprezintă o certitudine că medicamentul este rambursat în aceste țări.

Așadar din cele 15 țări declarate de solicitant, dovezi de rambursare valabile au fost depuse doar pentru 11 dintre ele.

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 – 11 țări	20
Total Punctaj	75

7. CONCLUZIE

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI Ibrutinib **întrunește punctajul de admitere condiționată** 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

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI ibrutinib cu indicațiile:

- în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară
- terapie de primă linie pentru pacienții adulți cu leucemie limfocitară cronică care prezintă deleția 17p sau mutația TP53 și care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie.

Bibliografie:

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008; 111: 5446–5456



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008; 359: 575–583.
3. Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2015; 29: 329–336.
4. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124: 49–62
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1910–1916
6. Villamor N, Conde L, Martinez-Trillos A et al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia* 2013; 27: 1100–1106
7. Damle RN, Wasil T, Fais F et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847
8. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002; 99: 1023–1029.
9. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A et al. Ofatumumab + chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013; 122: Abstract 528.
11. B. Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015, https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v78.full.pdf, accesat în februarie 2016
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report Ibrutinib (Imbruvica) EMA/CHMP/645137/2014, 24 July 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf, accesat în februarie 2016
13. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/219979/2012 Rev.2, 2 March 2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/06/WC500128783.pdf, accesat în februarie 2016
14. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/535574/2014, 26 November 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/12/WC500177934.pdf, accesat în februarie 2016
15. Rezumatul Caracteristicilor Produsului IMBRUVICA 140 mg capsule, http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf, accesat în februarie 2016
16. Andrew D. Zelenetz, MD, PhD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Non-Hodgking's Lymphomas, version 1.2016

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu