



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: OBINUTUZUMAB

**INDICAȚIE:** în asociere cu clorambucil, pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă

Data depunerii dosarului	11.04.2016
Numărul dosarului	24847

**PUNCTAJ: 80**

---

---



## 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: Obinutuzumab

1.2. DC: Gazyvaro 1000 mg

1.3 Cod ATC: L01XC15

1.4. Data eliberării APP: 23.07.2014

1.5. Deținătorul APP: Roche Registration Limited, Marea Britanie

1.6. Tip DCI: orfana

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	1000 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flacon

1.8. Preț (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	15555,55 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	15555,55 RON



## 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

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

Indicație terapeutică	Doza zilnică	Durata medie a tratamentului
Gazyvaro administrat în asocieră cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.	<p><b>Ciclul 1</b></p> <p>Doza recomandată de Gazyvaro este de 1000 mg, administrată în Ziua 1 și Ziua 2, precum și în Ziua 8 și Ziua 15 a primului ciclu de tratament de 28 de zile. Două pungă de perfuzie trebuie să fie pregătite pentru perfuzia din Zilele 1 și 2 (100 mg pentru Ziua 1 și 900 mg pentru Ziua 2). În cazul în care prima pungă este administrată fără modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi, a doua pungă poate fi administrată în aceeași zi (fără nicio întârziere sau repetare a premedicației), cu condiția ca administrarea perfuziei să se realizeze într-o perioadă de timp adecvată, iar pe parcursul administrării să fie disponibile condiții și supraveghere medicală corespunzătoare. În cazul în care există modificări ale vitezei de perfuzare sau întreruperi la administrarea primelor 100 de mg, cea de-a doua pungă va fi administrată în ziua următoare.</p> <p><b>Ciclurile 2 până la 6</b></p> <p>Doza recomandată de Gazyvaro este de 1000 mg, administrată în Ziua 1.</p>	șase cicluri de tratament, fiecare cu durată de 28 zile

## 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 locuitori/an [1]. Incidența acestei afecțiuni crește la >30/100 000 locuitori/an la persoane cu vârste >80 de ani. Datele din literatura de specialitate au evidențiat că vârsta mediană 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 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  $\geq 5000$  de limfocite B monoclonale/ $\mu$ l pe o perioadă de cel puțin 3 luni (pentru determinarea clonalității limfocitelor B circulante este necesară utilizarea citometriei 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  $5 \times 10^9/l$ . 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.

În absența limfadenopatiei și a organomegaliei, a citopeniei și a simptomelor clinice, prezența a  $< 5000$  de limfocite B monoclonale/ $\mu$ 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**
<b>BINET A</b>	<i>Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl, trombocite <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, <math>&lt; 3</math> regiuni cu ganglioni limfatici*</i>	<b>&gt;10 ani</b>
<b>BINET B</b>	<i>Hb <math>\geq 10,0</math> g/dl, trombocite <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, <math>\geq 3</math> regiuni cu ganglioni limfatici*</i>	<b>&gt;8 ani</b>
<b>BINET C</b>	<i>Hb <math>&lt; 10,0</math> g/dl, trombocite <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math></i>	<b>6,5 ani</b>

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

\*\*valorile supraviețuirii medianeau fost adaptate în raport cu datele existente în urmă cu 30 de ani





## 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

**Tabel 2** **Stadializarea Rai**

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

Prognosticul 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.

- deleția (11q)\*\*

\*\*Un alt marker de prognostic negativ identificat la ~20% dintre pacienți a fost deleția (11q). 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,
- transformarea acestei afecțiuni (în 2%-5% cazuri) în limfom difuz cu celule mari B (numită transformare Richter), sau în limfom Hodgkin [11].



## 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

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 categorii 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

În 10 octombrie 2012, experții Comitetului pentru Medicamente Orfane, din cadrul Agenției Europene a Medicamentului, au recomandat acordarea statutului de medicament orfan pentru obinutuzumab în indicația: „tratamentul leucemiei limfocitare cronice” [13].

La acea dată, s-a apreciat că obinutuzumabul, anticorp monoclonal recombinant anti-CD20, interacționează cu antigenul CD20 aflat pe suprafața limfocitelor B non-maligne și maligne, determinând apoptoza acestor celule, în acest fel fiind controlate simptomele bolii [B].

La momentul evaluării obinutuzumabului 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.

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

- s-a administrat într-o afecțiune severă;
- nu a fost singura terapie pentru leucemia limfocitară cronică la momentul evaluării, la acea dată existând metode alternative de profilaxie sau tratament dar și de diagnostic;



## 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

- s-a administrat într-o boală considerată rară (LLC nu afecta mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE), iar costurile acestei terapii au fost destul de mari.

În perioada 10-12 iunie 2014, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului a efectuat o nouă evaluare a medicamentului obinutuzumab pentru a stabili dacă la momentul acordării autorizației de punere pe piață, medicamentul îndeplinește criteriile esențiale pentru menținerea încadrării ca orfan [14]:

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

- 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, au fost reprezentate de chimioterapia cu clorambucil și fludarabină,
- obinutuzumabul, comparativ cu terapiile existente, a demonstrat o eficacitate superioară în privința creșterii supraviețuirii fără progresia bolii, la pacienții cu leucemie limfocitară cronică naivi la tratament.

Raportul publicat în data de 21 august 2014 pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului reflectă opinia pozitivă a experților din cadrul COMP de menținere a statutului de medicament orfan pentru obinutuzumab.

În 23 iulie 2014, medicamentul cu DCI obinutuzumab a fost autorizat centralizat cu denumirea comercială Gazyvaro.

#### 4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE PRIVIND TRATAMENTUL LEUCEMIEI LIMFOCITARE CRONICE

Conform ghidului clinic al Societății Europene de Oncologie intitulat „*Leucemie limfocitică 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 au arătat că tratamentul chimioterapic aplicat pacienților cu LLC din stadiile incipiente nu prezintă avantaje în privința supraviețuirii acestor bolnavi [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 (ca de exemplu febră, transpirații nocturne, scădere în greutate), 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/ $\mu$ 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 **obinutuzumab**) 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/m<sup>2</sup> pentru ciclul 1, ulterior doza crescând la 90mg/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> în ciclul 1, doza următoare crescând la 90mg/m<sup>2</sup>, 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, Ciclofosfamidă, 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 (Categoria 1)
  - 2. Idelalisib + Rituximab (Categoria 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.

#### **5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE**

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, medicamentul cu DCI obinutuzumab este rambursat în 19 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Republica Cehă, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Ungaria, Italia, Letonia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Suedia, Spania.

Solicitantul a depus o declarație pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață privind compensarea medicamentului obinutuzumab în țările membre UE declarate în formularul de cerere.





## 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

#### 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 – 19 țări	25
<b>Total Punctaj</b>	<b>80</b>

#### 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 Obinutuzumab **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

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI obinutuzumab cu indicația:

- în asociere cu clorambucil, pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

#### 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
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



## MINISTERUL SĂNĂȚĂII

### 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

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](https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v78.full.pdf), accesat în iunie 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003791/WC500177777.pdf), accesat în iunie 2016
13. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/612787/2012 Rev.1, 21 August 2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2012/11/WC500134822.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/11/WC500134822.pdf) accesat în iunie 2016
14. Committee for Orphan Medicinal Products, EMA/COMP/345188/2014, 21 August 2014 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2014/08/WC500171685.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2014/08/WC500171685.pdf) accesat în iunie 2016
15. Rezumatul Caracteristicilor Produsului Gazyvaro 1000 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro\\_RO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf), accesat în iunie 2016
16. Andrew D. Zelenetz, MD, PhD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) Non-Hodgking's Lymphomas, version 1.2016

Șef DETM  
Dr. Vlad Negulescu