



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

BENDAMUSTINUM

INDICAȚIA:

**MONOTERAPIE ÎN LIMFOMUL NON-HODGKIN LATENT, LA PACIENȚII CU
PROGRESIE A BOLII ÎN TIMPUL SAU ÎN DECURS DE 6 LUNI DUPĂ TRATAMENTUL
CU RITUXIMAB SAU CU O SCHEMĂ TERAPEUTICĂ CARE CONȚINE RITUXIMAB**

Data depunerii dosarului

22.11.2016

Număr dosar

5964

PUNCTAJ: 40



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: BENDAMUSTINUM

1.2. DC: Bendamustină Zentiva 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01AA09

1.4. Data eliberării APP: Ianuarie 2016

1.5. Detinatorul de APP: S.C. SANOFI ROMÂNIA S.R.L.

1.6. Tip DCI: medicament generic fără DCI în Listă

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

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă; pulbere de culoare albă până la aproape albă
Concentrație	1 ml concentrat conține 2,5 mg clorhidrat de bendamustină, după reconstituire
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajelor	cutie x 5 flacoane din sticlă brună cu capacitate de 25 ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 25 mg clorhidrat de bendamustină cutie x 5 flacoane din sticlă brună cu capacitate de 50 ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține 100 mg clorhidrat de bendamustină

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5 flac. x 25 ml - 1083.26 lei 5 flac. x 50 ml - 4120.53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	flac.x 25 ml - 216.65 lei flac.x 50 ml - 824.10 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Bendamustina Zentiva [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Ca monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții cu progresie a bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă terapeutică care conține rituximab	120 mg/m ² suprafață corporală în zilele 1 și 2; la intervale de 3 săptămâni		-	Durata tratamentului depinde de răspunsul la tratament Se recomandă cel puțin 6 cicluri de tratament la intervale de 3 săptămâni (studii clinice descrise în RCP)

Insuficiență hepatică

- insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie < 1,2 mg/dl) - nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie 1,2 - 3,0 mg/dl) - se recomandă reducerea dozei cu 30%,
- insuficiență hepatică severă (valori ale bilirubinemiei >3,0 mg/dl) - nu există date disponibile.

Insuficiență renală

- nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei >10 ml/minut,
- date insuficiente pentru pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți Nu există date disponibile privind administrarea clorhidratului de bendamustină la copii și adolescenți.

Vârstnici Nu există indicații că ar fi necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici

WHO/ATC: Bendamustinum nu are stabilită doza zilnică (DDD), conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC [2].



2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Bendamustinum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză în indicația „*monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții cu progresie a bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă terapeutică care conține rituximab*” [3].

Referitor la utilizarea în managementul terapiei, bendamustina este considerată tratament de linia a doua în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții care au prezentat progresia bolii după tratamentul cu rituximab.

Necesitatea introducerii Bendamustinei în practica medicală actuală din Franța

Limfoamele non-Hodgkiniene (LNH) formează un grup eterogen de afecțiuni definite printr-o proliferare excesivă a celulelor limfoide, stadiul B (în 85% dintre cazuri). În anul 2010, în Franța erau diagnosticate aproximativ 10800 cazuri noi. Limfoamele latente reprezintă 40-50% dintre LNH.

Limfoamele foliculare (LF) sunt al doilea tip de LNH, frecvent diagnosticat (aproximativ 22% dintre LNH). De obicei prezintă evoluție lentă și pot fi lăsate netratate mai multe luni sau ani.

Datele epidemiologice publicate în ultimii ani estimează o supraviețuire globală de 5 ani în 85% dintre cazuri și de 10 ani, pentru 73% dintre pacienții cu vârsta de peste 60 de ani diagnosticați cu limfom latent. Niciun tratament, inclusiv utilizarea autogrefei, nu este curativ.

Scorul Indexului Internațional Prognostic al limfomului folicular (FLIPI) reflectă evoluția LF și este influențat de vârsta pacientului, nivelul hemoglobinei, al LDH, stadiul patologiei și de numărul situsurilor ganglionare. Acest scor permite definirea a 3 grupe de pacienți, în funcție de prognosticul bolii:

1. risc crescut – rata supraviețuirii în următorii 5 ani, după tratamentul de primă linie, este de 53%,
2. risc intermediar – rata supraviețuirii în următorii 5 ani, după terapia de primă linie, este estimată la 78%,
3. risc scăzut – rata supraviețuirii în următorii 5 ani, după prima linie de tratament a fost estimată la 91%.

Alegerea tratamentului depinde de semnele de evoluție clinică (sindrom inflamatoriu, LDH, $\beta 2$ microglobuline sau modificarea stării generale, cuantificată prin scorul statusului de performanță OMS) și de identificarea unei mase tumorale importante sau compresive. Opțiunile terapeutice utilizate singure, în asociere sau secvențial, în practica clinică pentru tratamentul LF sunt:

- ◆ chimioterapie,
- ◆ imunoterapie cu anticorpi monoclonali,
- ◆ radioterapie,
- ◆ transplantul de celule stem hematopoietice.

Imuno-chimioterapia de inducție de tip R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon) este terapia de elecție. Pentru pacienții diagnosticați cu LF refractar la rituximab și la alți agenți alchilanți, nu există un tratament standard recomandat de ESMO și/sau de ghidul clinic francez SFH. Prin urmare, strategia terapeutică nu este clar definită.



Medicamente considerate comparatori relevanți pentru Bendamustinum
în practica clinică din Franța

Medicamentele utilizate în tratamentul limfomului non-Hodgkin latent, considerate comparatori relevanți, pentru bendamustinum, în practica clinică din Franța sunt: chlorambucil (DC: Chloraminophene), recomandat în limfoamele Hodgkin și non-Hodgkin și idelalisib (DC: Zydelig), indicat ca monoterapie, pentru pacienții adulți diagnosticați cu limfom folicular refractar la două scheme de tratament, utilizate anterior.

Analiza rezultatelor studiilor clinice autorizate pentru Bendamustinum

Informații privind eficacitatea și toleranța Bendamustinum în limfomul non-Hodgkin

Informațiile privind eficacitatea și siguranța medicamentului Bendamustin au fost obținute din studiul observațional denumit BeReally. În cadrul studiului clinic de fază III, non-comparativ, au fost înrolați 100 de pacienți diagnosticați cu limfom non-Hodgkin latent, care au prezentat progresia bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după rituximab sau o schemă terapeutică cu rituximab. Bendamustina a fost administrată în doze de 120 mg/m², i.v., în zilele 1 și 2 la intervale de 21 de zile.

75% dintre pacienți au înregistrat răspuns global iar 14% (dintre aceștia), răspuns complet cu o valoare mediană a duratei răspunsului de 40 de săptămâni (obiectivul principal al studiului clinic). Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 40 de săptămâni; mediana supraviețuirii globale nu a putut fi determinată.

Întreruperea tratamentului cauzată de evenimentele adverse a fost raportată de 31% (31/100) dintre pacienți. Evenimentele nedorite frecvent identificate au fost: trombocitopenie (9%), astenie (6%) și neutropenie (4%).

În cadrul studiului observațional datele au fost colectate retrospectiv, în perioada ianuarie 2011-decembrie 2014, de la pacienții cu limfom latent (LNHi) care au înregistrat progresia bolii după rituximab, care au primit bendamustină.

Obiectivul principal al studiului observațional – estimarea eficacității (perioada până la administrarea următoarei linii de tratament) în viața reală a terapiei cu bendamustină în LNH latent, după progresia în timpul sau ulterior unui tratament cu rituximab.

Obiective secundare urmărite:

- descrierea modalităților de utilizare a bendamustinei la pacienții diagnosticați cu LNH latent care au primit un tratament cu bendamustină,
- descrierea toleranței la bendamustină, în viața reală,
- descrierea populației tratate cu bendamustină diferențiată în funcție de vârstă.

Criterii de includere:

- ✓ vârstă ≥ 18 ani,
- ✓ inițierea unui tratament cu bendamustină pentru LNH indolent (inclusiv limfom cu celule în manta) în centrul participant.

Criterii de non-includere:

- pacienți înrolați într-un protocol de cercetare intervențional, care utilizau bendamustina în momentul inițierii tratamentului,





- pacienți tratați pentru LNH agresiv,
- pacienți tratați pentru mielom sau LLC,
- pacienți care nu au dorit înregistrarea datelor personale,
- pacienți al căror dosar medical nu era accesibil.

Rezultatele obținute:

- mediana vârstei pacienților care au fost tratați cu bendamustină a fost 73 de ani (33-92),
- diagnosticul stabilit:
 - ❖ limfom folicular (LF) – n=119, 46%,
 - ❖ limfom cu celule în manta (LCM) – n=53, 20%,
 - ❖ limfom limfoplaastic/Waldenström (LLP)- n=47, 18% și limfom de zonă marginală (LZM) – n=41, 16%; majoritatea pacienților prezentau un stadiu Ann Arbor III sau IV,
- toți pacienții au recidivat sau au fost refractari la rituximab iar numărul mediu de linii terapeutice care au precedat administrarea bendamustinei a fost 2 (1-7),
- rezultatele analizei datelor provenite de la 260 pacienți dintre cei 358 incluși (72%) au indicat:
 - ✓ durata până la schimbarea tratamentului, de 42 de luni (valoarea mediană),
 - ✓ numărul de cicluri în care s-a administrat bendamustina, durata acestora și perioada până la schimbarea tratamentului cu bendamustină pentru următoarele grupe de vârstă: < 65 ani, 65-80 ani și > 80 ani,
 - ✓ rata supraviețuirii fără progresia bolii, de 65% în luna 24.

În raport se precizează că au fost reținute 30 dintre cele 67 de centre selecționate și această selecție nu a fost acceptată. Lipsa datelor pentru pacienții tratați în aceste centre, a fost considerată a fi cauza pentru un bias de selecție. În baza informațiilor obținute și prezentate în raport, s-a considerat că studiul nu permite nicio concluzie referitoare la eficacitatea tratamentului cu bendamustină.

Locul în strategia terapeutică

Limfoamele non-Hodgkiniene latente sunt reprezentate în principal de limfoamele foliculare care sunt diagnosticate în 80% din cazuri, la aproximativ 60 de ani, în stadiile III sau IV și prezintă „în 40 până la 50% din cazuri, o masă tumorală redusă” [4].

Pacienții asimptomatici care nu prezintă o masă tumorală voluminoasă (20 până la 30% dintre cazuri) sunt monitorizați regulat. Dacă masa tumorală este importantă, pacienții primesc polichimioterapie (de tip CHOP: ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison sau CVP – ciclofosamidă, vincristină și prednison) și un anticorp monoclonal anti-CD20 (rituximab). În lipsa unui răspuns sau în caz de recidivă rapidă (6 luni) se va trece la altă linie terapeutică.

Recomandările europene ESMO publicate în anul 2014 pentru tratamentul limfomului folicular propun utilizarea bendamustinei, în tratamentul de linia a doua, în asociere cu rituximabul, dacă durata răspunsului după prima linie terapeutică cu un anticorp monoclonal a fost mai mare de 6 luni, în tratamentul LNH latent, cu sau fără o masă tumorală voluminoasă, stadiile III sau IV, indiferent de vârsta pacientului.

Reluarea tratamentului cu rituximab determină obținerea unui răspuns semnificativ în timp ce bendamustina se recomandă a fi administrată ca a doua linie terapeutică.



Beneficiul terapeutic

Limfoamele non-hodgkiniene latente sau care prezintă un grad scăzut de malignitate, dintre care, cea mai frecventă formă este limfomul folicular, au o evoluție latentă dar progresivă care poate pune viața în pericol.

Bendamustina este considerată un tratament curativ, de linia a doua. Raportul beneficiu/risc este important. În baza datelor disponibile se preconizează un beneficiu în ceea ce privește morbiditatea. În lipsa informațiilor referitoare la supraviețuirea globală, impactul bendamustinei asupra sănătății publice nu a putut fi evaluat.

Bendamustina ar putea contribui la ameliorarea sănătății pacienților refractari la tratamentul cu rituximab. Impactul global al tratamentului cu bendamustină, asupra sănătății publice nu a putut fi determinat. Beneficiul terapeutic adițional nu a putut fi determinat, în baza datelor disponibile.

Concluziile evaluării HAS privind beneficiul terapeutic prezentat de bendamustină, au fost următoarele:

- beneficiul terapeutic actual **important** în indicația evaluată,
- bendamustina nu aduce un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V), comparativ cu terapiile utilizate în tratamentul limfomului non-Hodgkin latent, dacă se înregistrează progresia bolii, conform informațiilor limitate obținute din studiul clinic non-comparativ, evaluat în raport și datorită restricției de utilizare a bendamustinei ca monoterapie.

2.2. NICE

Autoritatea competentă din Marea Britanie în domeniul evaluării tehnologiilor medicale, NICE, a analizat cost-eficacitatea bendamustinei în tratamentul limfomului non-Hodgkin latent (de grad scăzut) care este refractar la rituximab [5].

Pe site-ul oficial al Institutului pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire este publicat un aviz (*Advice*) care reprezintă viziunea NICE, în urma examinării dovezilor disponibile. Experții din cadrul NICE **nu recomandă utilizarea bendamustinei**, în cadrul Sistemului Sanitar Național, în indicația evaluată, decizia fiind motivată de faptul că producătorul sau sponsorul nu a depus suficiente informații în vederea evaluării. Compania producătoare, Napp Pharmaceuticals a fost invitată să depună dosarul pentru analiza acestei singure tehnologii (Single Technology Appraisal) în mai 2010. O lună mai târziu, NICE a fost informată că producătorul nu a identificat surse relevante privind dovezile clinice necesare în vederea evaluării NICE la pacienții cu patologie refractară la rituximab. A fost specificat că o cercetare ulterioară era în desfășurare dar rezultatele nu vor fi disponibile în intervalul de timp stabilit de NICE pentru finalizarea evaluării.

Deținătorul autorizației de Punere pe Piață precizează, conform Advice, că bendamustinum este rambursat începând cu 29 iulie 2016 prin Cancer Drug Fund.

2.3. SMC

În absența depunerii, de către producător a informațiilor necesare evaluării, **bendamustina nu este recomandată pentru rambursare** în practica medicală din Scoția pentru limfomul non-Hodgkin indolent, ca monoterapie la pacienții a căror boală a progresat în timpul sau după 6 luni de tratament cu rituximab [6].



2.4. IQWIG

Medicamentul Bendamustinum nu a fost evaluat de autoritățile competente din Germania.

Precizăm că solicitantul, S.C. SANOFI ROMÂNIA S.R.L., a depus în dosarul de evaluare pentru medicamentul cu DCI Bendamustinum un raport de evaluare emis de autoritățile competente germane pentru DCI Ibrutinib, din care se observă că bendamustina este considerat comparatorul relevant, în practica medicală din Germania. Considerăm că numai în baza acestui raport, nu se pot acorda 15 puncte deoarece nu este un raport de clasă și nici unul de evaluare tehnică pentru bendamustină.

2.5. GBA

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul oficial o rezoluție pentru medicamentul bendamustină.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Bendamustinum este rambursat în 15 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania, Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Societatea Europeană de Oncologie a publicat pe site-ul oficial 18 ghiduri clinice pentru afecțiuni maligne hematologice. În prezentul raport sunt prezentate opțiunile terapeutice utilizate în tratamentul afecțiunilor de tipul limfomului non-Hodgkin, forma latentă, pentru care bendamustina este recomandată după tratamentul cu rituximab.

Menționăm că bendamustina nu se află printre opțiunile valide, recomandate în următoarele 8 ghiduri clinice:

- ❖ limfom difuz cu celule B mari [7, 22],
- ❖ leucemie acută limfoblastică [8],
- ❖ limfom extranodal difuz cu celule B [9],
- ❖ limfom malign [10],
- ❖ neoplasm cronic mieloproliferativ Chromosom Philadelphia -negativ [11],
- ❖ limfom primar cutanat [12],
- ❖ leucemie acută limfoblastică [13],
- ❖ leucemie cronică mieloidă [14].

În ghidul clinic pentru leucemie cronică limfocitică, tratamentul recomandat pentru stadiul avansat al patologiei include următoarele scheme [15]:

- inițierea tratamentului dacă pacienții sunt simptomatici prezintă patologie activă (definită prin simptome B semnificative, citopenie care nu a fost determinată de un fenomen autoimun, simptome sau complicații ale limfadenopatiei, splenomegaliei sau hepatomegaliei, timp de dublare al limfocitelor < 6 luni - la pacienții cu > 30 G limfocite/l- anemie autoimună și/sau trombocitopenie care prezintă un răspuns slab la terapia convențională) [I, A],
- prezența mutației del (17 p) sau TP53 fără terapia menționată nu reprezintă o indicație pentru tratament,



- FCR – fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab, pentru pacienții activi fizic care nu prezintă probleme de sănătate grave și o funcție renală normală, fără mutație TP53 [I, A]; la pacienții în vârstă, dar încă în putere, FCR a cauzat mai multe reacții adverse severe comparativ cu **bendamustina** + rituximab (**BR**), de aceea, pentru acest subgrup poate fi considerată terapia cu **BR** chiar dacă determină un nr. mai mic de remisii complete comparativ cu FCR [I, B],
- asocierea altor analogi de purină: cladribină, pentostatin a condus la o activitate similară dar nu se recomandă utilizarea acestor medicamente pentru înlocuirea fludarabinei în cadrul regimurilor FCR [II, B],
- la pacienți în vârstă care prezintă comorbidități relevante (și nu prezintă mutația TP55) se recomandă clorambucil + anticorp CD 20 (rituximab, ofatumumab sau obinutuzumab), schemă terapeutică care prelungește supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) comparativ cu terapia standard [I, A],
- dacă există mutația TP 53 se recomandă tratament cu ibrutinib, idelalisib și rituximab [V, A],
- dacă pacienții răspund la tratamentul cu inhibitor, poate fi considerat transplantul de celule stem hematopoetice [III,B],
- în patologia refractară și recidivantă, tratamentul din prima linie poate fi repetat dacă se înregistrează recidiva sau progresia bolii la 24-36 luni după chimioimunoterapie și mutația TP 53 a fost exclusă [III,B],
- dacă recidiva se constată în intervalul de 24-36 luni după chimioimunoterapie sau nu se înregistrează răspuns după tratamentul de primă-linie opțiunile recomandate sunt [III,B]:
 - agonști BCL 2 singuri sau în asociere cu înrolarea pacienților într-un studiu clinic,
 - ibrutinib (inhibitor de tirozin-kinază),
 - idelalisib (inhibitor PI3K) + rituximab,
 - alte chimioimunoterapii dacă mutația TP53 a fost exclusă,
 - transplantul autolog de celule stem hematopoetice nu este util în LLC [I,A].

În leucemia cu celule păroase [16] stadiul refractar și recidivant se recomandă utilizarea următoarelor scheme terapeutice:

- recidivă după tratamentul inițial cu cladribină sau pentostatin
 - ✓ în primele 12-18 luni: rituximab + cladribin sau pentostatin
 - ✓ după 12-18 luni: retratament cu cladribin sau pentostatin
- pacienți refractari
 - ✓ netratați anterior cu rituximab: rituximab + cladribin sau pentostatin
 - ✓ splenomegalie (>10cm peste marginea costală) cu infiltrarea măduvei spinale: splenectomie sau pot fi utilizate următoarele alternative
 - transplant alogen de celule hematopoetice
 - înrolarea în studii clinice cu agenți terapeutici noi
 - vemurafenib
 - moxetumomab pasudotox
 - rituximab+fludarabină
 - **bendamustină** + rituximab.

În limfomul gastric cu zonă marginală de tip MALT [17] agenții alchilanți de uz oral (ciclofosfamida sau chlorambucil) sau analogi purinici ai nucleozidelor (fludarabină, cladribină) dar și asocierea rituximab +



bendamustină s-au dovedit benefice în controlul patologiei, conform rezultatelor provenite din studii clinice ne-randomizate.

Recomandările pentru tratamentul macroglobulinemiei Waldenström includ și bendamustina între opțiunile terapeutice utile [18]:

1. pacienți asimptomatici – spre deosebire de alte limfoame în stadiu latent, se recomandă o monitorizare atentă,
2. tratamentul de primă linie – agenți alchilanți, analogi de nucleozide, bortezomib, rituximab
 - fludarabina în monoterapie este mai eficientă comparativ cu clorambucilul [I,B],
 - rituximab + chimioterapie
 - DCR – dexametazonă, ciclofosamidă și rituximab [III,B]
 - rituximab-CHOP [II,B]
 - rituximab + cladribină sau fludarabină (agenți alchilanți)
 - **bendamustina** (prezintă caracteristici atât pentru agenți alchilanți cât și pentru analogi purinici) + rituximab [II,B] constituie o asociere cu eficacitate mare în WM
 - bortezomib + rituximab ± dexametazonă [III,B]
3. recidiva bolii – rituximab + chimioterapie, în funcție de tratamentul anterior
 - dacă pacienții au primit inițial rituximab + agenți alchilanți, se recomandă administrarea rituximab + analogi nucleozidici: rituximab + **bendamustină** sau bortezomib (și invers)
4. transplant autolog de celule stem, dacă pacienții sunt eligibili [III,B].

Ghidul ESMO pentru limfomul cu celule în manta, recidivat [19] recomandă:

- ◆ patologie localizată – chimioterapie convențională urmată de radioterapie (30-36 Gy)
- ◆ stadii avansate
 - pacienți tineri:
 - citarabină în doze mari + rituximab cu creșterea dozei (de exemplu în transplantul autolog de celule stem)
 - imunochimioterapie: R-CHOP rituximab, (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) urmate de transplant autolog de celule stem
 - pacienți în vârstă: imunochimioterapie convențională (R-CHOP, rituximab + **bendamustină**) urmată de terapie de menținere cu rituximab
 - pacienți compromiși: monitorizare, rituximab+clorambucil, rituximab + **bendamustină**
- ◆ recidivă:
 - asocierea terapiilor cu efect la țintă – bortezomib, ibrutinib, temsirolimus, lenalinomidă; pentru pacienții mai tineri se recomandă transplantul autolog de celule stem
 - încărcătură tumorală mare – imunochimioterapie (rituximab + **bendamustină**, R-DHAP) urmat de allo-transplant, radioimunoterapie, tratament de menținere cu rituximab

În tratamentul limfomului folicular recidivat se recomandă următoarele opțiuni terapeutice [20], în funcție de prognoză, stadiu, gradul FLIPI, simptome, afectarea organelor, creșterea supraviețuirii, remisie, ameliorarea calității vieții:

- ❖ cazuri asimptomatice – monitorizare



- ❖ simptome ușoare
 - tratament care nu include chimioterapie
 - rituximab
 - radioimunoterapie
- ❖ încărcătură tumorală mare
 - chimioimunoterapie
 - rituximab + **bendamustină**
 - R-CHOP
 - R-CVP
 - terapie de întreținere cu rituximab (sau radioimunoterapie)

În tratamentul limfoamelor cu celule T periferice (PTCL) se recomandă următoarele scheme de tratament [21]:

- PTCL nodal
 - în prima linie de tratament - strategiile terapeutice trebuie adaptate în funcție de vârstă, Indicele Internațional de Prognostic (IPI) și morbiditățile asociate care determină eligibilitatea pacientului pentru diferite terapii:
 - CHOP sau diferite variante ale acestuia
 - CHOP + etopozidă (CHOEP)
 - asocieri de platină și gemcitabină (cisplatin, etopozid, gemcitabină și metilprednisolon)
 - scheme cu **bendamustină** sau gemcitabină pentru pacienți fragili care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă
 - recidivă
 - terapie anti-CD30 cu brentuximab vedotin [III,A]
 - înrolarea în studii clinice (PTCL recidivant, refractar, nodal altul decât ALCL)
 - DHAP (dexametazonă, citarabină în doze mari, cisplatin)
 - ICE (ifosfamid, etopozid, carboplatin)
 - monoterapie cu **bendamustină** sau gemcitabină
 - antifolat pralatrexat
 - inhibitori de deacetil histonă – romidepsin, belinostat
 - anticorpi anti-CCR4- mogalizumab
- extranodal (EATL) – după terapia CHOP standard, răspunsul este în general slab
 - IVE/MTX (ifosfamidă, vincristină, etopozid și metotrexat) urmat de auto SCT
 - recidivă – nu este recomandat niciun regim de tratament; se poate utiliza allo-SCT.

În limfomul cu celule natural killer/celule T (NKTCL) și în cel hepatosplenic (HSTCL) bendamustina nu se regăsește în schemele de tratament aprobate de specialiștii clinicieni din Europa [21].

În ghidul clinic privind limfoamele maligne sunt recomandate următoarele scheme terapeutice pentru limfomul difuz cu celule B mari, limfomul folicular și leucemia cronică [22]:

- ❖ tratamentul în DLBCL
 - ◆ vârsta < 61 ani



-
- profil de risc bun (valorile indicelui internațional de prognostic (IPI) mici sau intermediare), fără boală voluminoasă:
 - R-CHOP21 (la interval de 3 săptămâni) x 6
 - IPI risc redus cu boală voluminoasă sau risc mediu:
 - R-CHOP21 x 6 + IF-RT (radioterapie)
 - R-ACVBP (doxorubicină, ciclofosamidă, vindesină, bleomicină și prednison)
 - IPI risc intermediar-înalt sau IPI risc înalt
 - R-CHOP21 x 8
 - R-CHOP14 (la interval de 2 săptămâni) x 6 + 8 R
 - tratamente agresive:
 - R-CHOP14 x 8
 - R-ACVBP
 - R doză crescută + R-HDCT (doze crescute de rituximab) + ASCT
 - ◆ vârsta > 60 ani
 - sănătoși
 - R-CHOP21 x 8
 - R-CHOP21 x 6 dacă scorul IPI este mic (risc redus)
 - R-CHOP14 x 6 plus 8 R
 - se ia în considerare profilaxia SNC la pacienții aflați la risc
 - >80 de ani fără disfuncție cardiacă
 - regimuri atenuate: R-mini CHOP21 (regim imunochimioterapic atenuat) x 6
 - cu stare fizică afectată sau fragili sau >60 de ani cu disfuncție cardiacă
 - înlocuirea doxorubicinei cu etopozid sau doxorubicină lipozomală
 - R-C(X)OP21 x 6
 - îngrijire paliativă
 - se ia în considerare profilaxia SNC la pacienții aflați la risc-
 - ◆ prima recidivă/progresie
 - eligibili pentru transplant
 - regimuri de chimioterapie pe bază de săruri de platină (R-DHAP- dexametazonă, doze crescute de citarabină, cisplatin-, R-ICE- ifosfamidă, carboplatin, etoposid) ca tratament de salvare
 - la pacienții sensibili la chimioterapie: R-HDCT plus TACS pentru consolidarea remisiunii
 - se ia în considerare transplantul alogenic la pacienții cu recidivă după R-HDCT plus TACS sau la pacienții cu factori de risc la momentul recidivei
 - neeligibili pentru transplant
 - regimuri pe bază de platină și/sau gemcitabină
 - studii clinice cu medicamente noi
 - ◆ > 2 recidive/progresie
 - eligibili pentru transplant
 - transplant alogenic
 - studii clinice cu medicamente noi
 - neeligibili pentru transplant
-



-
- studii clinice cu medicamente noi
 - îngrijire paliativă
 - ❖ tratamentul limfomului folicular
 - ◆ stadiul I/II
 - radioterapie (pe câmpuri limitate) în doză de 30–36 Gy
 - în cazuri selecționate: supraveghere atentă
 - recidivă/progresia bolii
 - chimioimunoterapie
 - în cazuri selecționate: iradiere paliativă (de exemplu, 2x2 Gray)
 - ◆ stadiul III/IV
 - supraveghere atentă
 - în cazurile simptomatice: se ia în considerare rituximab în monoterapie
 - recidivă/progresia bolii
 - chimioimunoterapie R-CHOP, R-CVP, **BR**
 - în cazuri selecționate: rituximab în monoterapie
 - ◆ stadiul III/IV (< 65 ani)
 - chimioimunoterapie (R-CHOP, R-CVP, **BR**)
 - în cazuri selecționate: rituximab în monoterapie RC/RP:
 - terapie de menținere cu rituximab (doză unică la fiecare 2 luni până la 2 ani)
 - răspuns insuficient: radioimunoterapie, TACS după terapia de salvare
 - recidivă/progresia bolii
 - În funcție de regimul de linia întâi și de durata remisiunii:
 - chimioimunoterapie: **BR**, R-CHOP, R-FC
 - terapie de consolidare cu doze mari cu TACS autolog
 - terapie de menținere cu rituximab (doză unică la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani)
 - alternativ, radioimunoterapie
 - în cazuri selecționate: se ia în discuție transplantul alogenic
 - ◆ stadiul III/IV (> 65 ani)
 - chimioimunoterapie: R-CVP, **BR**, R-CHOP
 - în cazuri selecționate: R-clorambucil
 - rituximab în monoterapie
 - RC/RP:
 - terapie de menținere cu rituximab (doză unică la fiecare 2 luni până la 2 ani)
 - răspuns insuficient: se ia în considerare radioimunoterapie
 - recidivă/progresia bolii
 - În funcție de regimul de linia întâi și de durata remisiunii:
 - chimioimunoterapie: **BR**, R-CHOP, R-FC
 - terapie de menținere cu rituximab (doză unică la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani)
 - alternativ, radioimunoterapie
 - ❖ tratamentul leucemiei limfocitice cronice
 - ◆ deleția mutația TP53, < 70 ani
 - Tratament Standard
 - sănătoși: alemtuzumab-corticosteroizi



-
- FCR
 - TACS
 - comorbidități: alemtuzumab-corticosteroizi
 - Tratament Experimental
 - sănătoși: inhibitori CDK (ai kinazelor ciclin dependente)
 - PI3K
 - BTK
 - Bcl-2
 - comorbidități: inhibitori CDK
 - PI3K
 - BTK
 - Bcl-2

◆ nu prezintă deleția/mutația TP53, < 70 ani

Tratament Standard

- sănătoși: FCR
- comorbidități:
 - clorambucil
 - **bendamustină**

Tratament Experimental

- sănătoși: **BR**
- comorbidități
 - doze mici de FCR
 - lenalidomidă
 - clorambucil-rituximab
 - inhibitori CDK, PI3K, BTK, Bcl-2.

În ghidul clinic ESMO pentru limfomul malign, publicat în anul 2013, sunt aprobate următoarele scheme terapeutice [23]:

❖ limfomul zonei marginale, care în funcție de localizare poate fi de 3 tipuri:

◆ extra-nodal, de tip MALT

- MALT gastric, H. pylori pozitiv stadiul I-II: terapie pentru eradicarea H.pylori
- alte limfoame MALT (cu localizare non-gastrică sau gastrică dar care nu au răspuns la tratamentul împotriva H.pylori)
 - stadiu localizat: radioterapie
 - chimioterapie
 - imunoterapie
 - chimioterapie + imunoterapie
 - rituximab + chimioterapie (limfom cu risc redus)
 - înrolare în studii clinice

◆ splenic (SMZL) cu sau fără limfocite viloase

- splenectomie
- chimioterapie
- rituximab ca monoterapie
- rituximab +chimioterapie

◆ nodal (NMZL) cu sau fără celule B monocitoide – nu există recomandări specifice, tratamentul trebuie să respecte principiile terapiei pentru limfom folicular



❖ limfom cu celule de manta (MCL)

- pacienți vârstnici: rituximab + chimioterapie (R-CHOP) în fazele de inducție și menținere (I,A)
 - sănătoși
 - comorbidități – terapia va fi de tip paliativ
- pacienți tineri
 - rituximab + chimioterapie (I,A)
 - **RB** este la fel de eficient dar mai bine tolerat decât R-CHOP
 - citarabina în doze mari este superioară terapeutic asocierii R-CHOP (I,B)
 - transplantul autolog de celule stem (I,B); alo-SCT nu este recomandat ca terapie de primă linie în MCL; se va administra la pacienții cu boală recidivantă, refractară la tratament (III,C)
 - temsirolimus, pentru stadiul avansat, recidivant (II,B), mai ales pentru pacienții care prezintă comorbidități (IV,C)
 - bortezomib, lenalidomid în boala avansată (III,B)

❖ limfom cu celule T periferice

- terapie de primă linie
 - înrolare în studii clinice
 - CHOP/CHOEP
 - CHOP, cu excepția limfomului cu celule T asociat enteropatiei (EASL)
 - L-asparaginază și radioterapie nazofaringeală- în limfomul cu celule T sau natural killer (NK) tipul nazal (III,B)
 - chimioterapie de inducție urmată de ASCT în situația limfomului cu risc redus (IPI or PIT ≥ 2) chimiosensibil (III,B)
- terapie de linia a doua (recidivă, boală refractară la tratament)
 - înrolare în studii clinice de fază I, II, prospective prin care se urmărește determinarea eficacității noilor medicamente cu activitate în studiile pre-clinice (IV,B)
 - derivați de platină, gemcitabină (IV,B)
 - auto-SCT (III,B)
 - alo-SCT (III,A) dacă este considerat singurul tratament curativ pentru această categorie de pacienți (demonstrat prin studii clinice retrospective)
 - alemtuzumab, bortezomib în combinație cu scheme chimioterapice
 - nelarabină, clofarabină, lenalidomidă, inhibitori mTOR
 - pralatrexat, romidepsin, **bendamustină**
 - anticorpi monoclonali anti-CD30.

În ghidul clinic publicat în anul 2014 de Rețeaua Americană pentru Cancer (National Comprehensive Cancer Network), în prezent în vigoare, limfoamele non-hodgkin reprezintă un grup eterogen de afecțiuni limfoproliferative originare în limfocitele B și T sau celulele natural killer (NK) [24].

Cele mai comune subtipuri de limfoame non-hodgkin prezentate de ghidul american sunt:

I. Limfoame cu celule B mature

1. Leucemia cronică limfocitară (LLC)/Limfom limfocitic cu celule mici (SLL)
2. Leucemia cu celule păroase (HCL)



-
3. Limfomul folicular (LF)
 4. Limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)
 5. Limfom Burkitt (BL)
 6. Limfom cu celule B la pacienții diagnosticați cu sindrom de imunodeficiență (AIDS)
 7. Limfom cutanat primar cu celule B
 8. Limfom al zonei marginale (MZL)
 - 8.1. Limfom cu țesut limfoid asociat mucoasei (MALT)
 - Gastric
 - Non-gastric
 - 8.2. Limfom nodal al zonei marginale
 - 8.3. Limfom splenic al zonei marginale
 9. Limfom cu celule de manta (MCL)
- II. Limfoame cu celule T și NK
- 1) Limfom cu celule T periferice (PTCL)
 - 2) Micoză fungoides (MF) și Sindrom Sezary (SS)
 - 3) Leucemie/limfom cu celule T adulte (ATLL)
 - 4) Limfom extranodal cu celule NK/T, tipul nazal (ENKL)
 - 5) Leucemie cu celule T prolimfocitice (T-PLL)
 - 6) Afecțiuni limfoproliferative cutanate primitive CD 30 pozitive
 - 7) Leucemia cu limfocite T granulare mari
- III. Tulburări limfoproliferative post-transplant (PTLD)

Majoritatea subtipurilor de limfom non-Hodgkin, cu excepția limfoamelor: Burkitt, cu celule B pentru pacienții diagnosticați cu SIDA și leucemia cu limfocite T granulare mari, prezintă, conform ghidului american, un stadiu latent.

Următoarele scheme de tratament sunt recomandate de experții NCCN pentru limfomul non-Hodgkin latent.

1. Leucemia cronică limfocitară/Linfom limfocitic mic (LLC/SLL)

◆ LLC fără mutații del (11q) sau del (17p)

Pacienți care prezintă fragilitate și comorbidități (nu pot tolera analogii de purină)

- obinituzumab + chlorambucil
- rituximab+chlorambucil
- rituximab
- corticosteroizi în doze mari
- chlorambucil

Terapia de primă linie

- pacienți cu vârsta ≥ 70 de ani sau mai tineri, care prezintă comorbidități
 - obinituzumab + chlorambucil
 - rituximab+chlorambucil
 - **bendamustină (70 mg/m² în ciclul I cu creșterea dozei la 90 mg/m² dacă este tolerată) ± rituximab**
 - ciclofosamidă, prednison ± rituximab



- fludarabină ± rituximab
- cladribină
- chlorambucil
- pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă, care nu prezintă comorbidități semnificative
- chimioimunoterapie
 - ◆ FCR – fludarabină, ciclofosfamidă, rituximab,
 - ◆ FR- fludarabină, rituximab
 - ◆ PCR – pentostatin, ciclofosfamidă, rituximab
 - ◆ **bendamustină ± rituximab**
 - ◆ obinituzumab + chlorambucil.

Terapia bolii recidivante

- reluarea tratamentului utilizat în prima linie până la obținerea unui răspuns de scurtă durată
- răspuns de scurtă durată la pacienți cu vârsta ≥ 70 de ani (nu se recomandă repetarea tratamentului folosit)
 - ibrutinib
 - idelalisib + rituximab
 - chimioimunoterapie
 - ◆ doze reduse de FCR,
 - ◆ doze mici de PCR,
 - ◆ **bendamustină ± rituximab**
 - ◆ alemtuzumab ± rituximab
 - ◆ doze crescute de rituximab (categoria 2B)
- răspuns de scurtă durată la pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă, care nu prezintă comorbidități semnificative (nu este recomandată repetarea tratamentelor anterioare)
 - ibrutinib
 - idelalisib + rituximab
 - chimioimunoterapie
 - FCR,
 - PCR,
 - **bendamustină ± rituximab**
 - fludarabină + alemtuzumab
 - RCHOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison)
 - OFAR (oxaliplatină, fludarabină, citarabină, rituximab)
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - metilprednisolon în doze mari (HDMP) + rituximab
- ◆ LLC cu mutație del (17p)
 - Tratament de primă linie (în ordine alfabetică)
 - alemtuzumab ± rituximab



- FCR
- FR
- HDMP + rituximab
- ib Brutinib
- obinutuzumab + chlorambucil
- Terapia bolii refractare, recidivante
- alemtuzumab ± rituximab
- RCHOP
- CFAR (ciclofosfamidă, fludarabină, alemtuzumab, rituximab)
- HDMP + rituximab
- ib Brutinib
- idelalisib + rituximab
- lenalidomide ± rituximab
- oftumumab
- OFAR

◆ LLC cu mutație del (11q)

Tratament de primă linie

- pacienți cu vârstă ≥ 70 ani sau mai tineri, care prezintă comorbidități
 - obinutuzumab + chlorambucil
 - rituximab + chlorambucil
 - **bendamustină (70 mg/mm² în ciclul I cu creșterea dozelor până la 90 mg/mm² dacă este tolerat) ± rituximab**
 - ciclofosfamidă, prednison ± rituximab
 - doze mici de FCR
 - rituximab
 - chlorambucil
- pacienți cu vârstă < 70 de ani sau mai în vârstă care nu prezintă comorbidități semnificative
 - chimioimunoterapie
 - FCR
 - **bendamustină ± rituximab**
 - PCR
 - obinutuzumab + chlorambucil

Terapia bolii refractare, recidivante

- răspuns prelungit – reluarea tratamentului din prima linie terapeutică până la obținerea unui răspuns de scurtă durată
- răspuns de scurtă durată la pacienții cu vârstă ≥ 70 ani (nu se recomandă reluarea terapiei)
 - ib Brutinib
 - idelalisib+rituximab
 - chimioimunoterapie
 - doze mici de FCR
 - doze mici de PCR
 - **bendamustină ± rituximab**



-
- HDMP + rituximab
 - Rituximab + chlorambucil
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - doze mari de rituximab (categoria 2B)
 - răspuns de scurtă durată pentru pacienți cu vârsta < 70 de ani sau mai în vârstă care nu prezintă comorbidități semnificative (reluarea tratamentului nu este recomandată)
 - ibrutinib
 - idelalisib+rituximab
 - chimioimunoterapie
 - FCR
 - PCR
 - **bendamustină** ± rituximab
 - fludarabină + alemtuzumab
 - RCHOP
 - OFAR
 - ofatumumab
 - lenalidomidă ± rituximab
 - alemtuzumab ± rituximab
 - HDMP + rituximab

2. Leucemia cu celule păroase (HCL)

- tratamentul inițial: cladribină, pentostatin
- în caz de recidivă:
 - reluarea tratamentului inițial cu un analog de purină ± rituximab
 - utilizarea altui analog de purină ± rituximab
 - interferon alfa
 - rituximab.

3. Limfomul folicular (LF)

- ❖ terapie de primă linie:
 - **bendamustină** + rituximab (categoria 1)
 - RCHOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) (categoria 1)
 - RCVP (rituximab, ciclofosfamidă, vincristină, prednison) (categoria 1)
 - rituximab (375 mg/m² 4 doze săptămânal)
- ❖ tratament de primă linie pentru vârstnici sau infirmi (dacă medicamentele prezentate anterior nu sunt tolerate)
 - radioimunoterapie
 - rituximab (375 mg/m² 4 doze săptămânal)
 - agenți alchilanți (clorambucil sau ciclofosfamidă) ± rituximab
- ❖ opțional în prima linie se recomandă următoarele tratamente în vederea consolidării sau augmentării dozajului



- radioimunoterapie (după chimioterapia de inducție sau chimioimunoterapie) (categoria 1)
- rituximab - doză de menținere 375mg/m², o administrare la fiecare 8 săptămâni cu administrarea a 12 doze pentru pacienții care prezentau la începerea terapiei o tumoră extinsă (categoria 1)
- după monoterapia inițială cu rituximab, reluarea administrării a 375mg/m², câte o doză la 8 săptămâni, 4 doze
- ❖ în a doua linie de tratament și ulterior
 - chimioimunoterapie (medicamente propuse în prima linie)
 - FCMR (fludarabină, ciclofosfamidă, mitoxantronă, rituximab) (categoria 1)
 - fludarabină + rituximab
 - idelalisib
 - lenalidomidă ± rituximab
 - radioimunoterapie (categoria 1)
 - rituximab
 - RFND (rituximab, fludarabină, mitoxantronă, dexametasonum)
- ❖ tratament de consolidare sau augmentare a dozajului
 - celule stem autologe în doze mari
 - transplant allogen de celule stem
 - rituximab, doze de întreținere 375mg/m², o administrare la fiecare 12 timp de 2 ani

4. Limfom difuz cu celule B mari (DLBCL)

Tratamentul de elecție, în prima linie, este mai controversat comparativ cu alte subtipuri de limfom non-Hodgkin:

- RCHOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) timp de 6 cicluri ± radioterapie
- EPOCH-R ([etoposide, prednison, vincristină, ciclofosfamidă, doxorubicină] + rituximab) x 6 cicluri; în patologia focală persistentă se poate asocia radioterapia
- RCHOP x 4 cicluri urmat de ICE (ifosfamid, carboplatin, etopozid) x 3 cicluri ± radioterapie (categoria 2B)

Terapia de primă linie la pacienții cu funcție ventriculară stângă slabă sau foarte fragili cuprinde următoarele scheme de tratament:

- RCEPP (rituximab, ciclofosfamidă, etoposid, prednison, procarbazină)
- RCDOP (rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină liposomală, vincristină, prednison)
- RCNOP (rituximab, ciclofosfamidă, mitoxantronă, vincristină, prednison)
- DA-EPOCH (etoposid, prednison, vincristină, ciclofosfamidă, doxorubicină) + rituximab
- RCEOP (rituximab, ciclofosfamidă, etoposid, vincristină, prednison)

Pacienții cu vârsta > 80 ani și comorbidități: R-mini-CHOP

Opțional se pot utiliza doze crescute de celule stem autologe la pacienții cu risc înalt IPI determinat de vârstă (categoria 2 B).

La pacienții care prezintă concomitent afecțiuni la nivelul SNC:

- parenchimatoase: metotrexat 3 g/m² sau mai mult în ziua 15 din ciclul RCHP de 21 de zile,
- leptomeningeale: metotrexat/citarabină (rezervor Ommaya) sau systemic 3-3.5 g/m²



Linia a doua terapeutică (scheme recomandate pacienților care vor urma tratament cu doze crescute de celule stem autologe):

- ✓ DHAP (dexametazonă, cisplatină, citarabină) ± rituximab
- ✓ ESHAP (etopozidă, metilprednisolon, citarabină, cisplatină) ± rituximab
- ✓ GDP (gemcitabină, dexametazonă, cisplatină) ± (rituximab sau gemcitabină, dexametazonă, carboplatină) ± rituximab
- ✓ GemOx (gemcitabină, oxaliplatină) ± rituximab
- ✓ ICE (ifosfamidă, carboplatin, etopozid) ± rituximab
- ✓ MINE (mesna, ifosfamidă, mitoxantronă, etopozid) ± rituximab.

Pacienții care nu sunt candidați pentru terapia cu doze crescute pot primi ca tratament de linia a doua următoarele medicamente:

- **bendamustină** ± rituximab
- CEPP (ciclofosfamidă, etopozid, prednison, procarbazină) ± rituximab p.o. sau i.v.
- CEOP (ciclofosfamidă, etopozid, vincristină, prednison) ± rituximab
- DA-EPOCH ± rituximab
- GDP ± rituximab
- GemOx ± rituximab
- Lenalidomidă ± rituximab
- rituximab

5. Limfom al zonei marginale (MZL)

a. Limfom MALT Gastric – tratamentul este stabilit în funcție de statusul infecției cu H. Pylori și de stadiul bolii

- inhibitor al pompei de protoni (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) + claritromicină și amoxicilină (sau metronidazol pentru pacienții alergici la penicilină) -pentru eradicarea H.Pylori, se recomandă în stadiile I-II ale bolii
- radioterapie (stadiile III-IV)
- imunoterapie cu rituximab
- chimioterapie (cu un singur agent sau mai mulți, în asociere):
 - cladribin;
 - MCP (mitoxantronă, clorambucil, prednison)
 - R-CHOP/R-CNOP – limfom MALT recidivant
 - fludarabină + rituximab
 - cladribină + rituximab
 - clorambucil + rituximab
 - **bendamustină** + rituximab
 - bortezomib

• rezecția chirurgicală

b. Limfom MALT non -gastric

- radioterapie ± chimioterapie
- rezecție chirurgicală
- rituximab ± chimioterapie
- fludarabină + rituximab



- clorambucil + rituximab
- **bendamustină** + rituximab
- c. Limfom nodal al zonei marginale – a se vedea tratamentul limfomului folicular
- d. Limfom splenic al zonei marginale
 - splenectomie
 - rituximab
 - rituximab + cladribină
 - rituximab ± chimioterapie

6. Limfom cu celule de manta (MCL)

În literatura de specialitate [24] se precizează că limfomul cu celule de manta prezintă cele mai grave caracteristici ale limfomului non-Hodgkin atât forma latentă cât și cea agresivă cauzate de ineficiența chimioterapiei cu progresia rapidă a bolii.

Numărul pacienților diagnosticați cu MCL stadiile IA sau IIA înrolați în studii clinice este mic. Tratamentul recomandat este radioterapie ± chimioterapie. Diferite scheme terapeutice au demonstrat activitate semnificativă pentru MCL stadiile II și III-IV dar niciuna dintre scheme nu are efect curativ pentru pacienții cu boală avansată. Au fost folosite următoarele medicamente:

- R-CHOP (ca tratament mai puțin agresiv)
- R-CVP
- R-hyper-CVAD ± doze mari de celule stem autologe (HDT/ASCR)
- R-hyper-CVAD ± rituximab (R-CHOP)
- terapie agresivă de linia I: rituximab + hyper-CVAD (ciclofosamidă fracționată, vincristină, doxorubicină și dexametazonă, alternând cu doze mari de metotrexat și citarabină)
- **bendamustină** + rituximab
- **bendamustină** + rituximab + citarabină
- cladribină ± rituximab
- tratament de menținere:
 - HDT/ASCR
 - CHOP/DHAP urmat de HDT/ASCR
 - remisie după chimioterapie (ex. CHOP) – HDT/ASCR sau interferon alfa
 - HDT/ASCR -> remisie -> hyper-CVAD ± rituximab
 - R-hyper-CVAD urmat de HDT/ASCR (MCL netratat anterior)
 - rituximab + antraciline în doze mari sau chimioterapie cu cladribină, urmată de HDT/ASCR
 - rituximab + maxi-CHOP (doze mari) alternativ cu doze crescute de citarabină; respondenții au urmat tratament cu HDT/ASCR; cei care nu au răspuns la tratament (și prezentau recidive documentate morfologic) au primit rituximab și terapie de re-inducție
 - rituximab + metotrexat + doze augmentate de CHOP, urmat de HDT/ASCR
 - CHOP urmat de ICE (ifosfamidă, carboplatin, etopozid) ± rituximab, urmată de HDT/ASCR (tratament de menținere)



- 3 cicluri x (R-CHOP și R-DHAP) urmate de HDT/ASCR (doze mari de citarabină) a produs remisia bolii mai rapid comparativ cu 6 cicluri R-CHOP urmate de HDT/ASCR (cu radiochimioterapie mieloablative)
- terapie de menținere post-inducție
 - rituximab, asigură un control eficient al bolii pentru pacienții care nu sunt apti fizic sau neeligibili pentru un tratament de primă linie agresiv și HDT/ASCR
 - R-hyper-CVAD (fără metotrexat sau citarabină cu modificarea dozei de vincristină și steroizi), urmat de rituximab (terapie de menținere cu durata de 5 ani)
 - R-hyper-CVAD cu bortezomib (schema VcR-CVAD), urmat de rituximab
 - R-FC (rituximab, fludarabină și ciclofosamidă) pentru pacienții cu vârsta mai mare de 60 de ani, răspunsul după terapia de inducție a fost similar cu cel post-R-CHOP
 - R-CHOP pentru pacienții care nu pot primi HDT/ASCR în tratamentul de primă linie
- în linia a doua, pentru boala recidivată sau refractară se recomandă:
 - hyper-CVAD + rituximab
 - maxi-CHOP alternativ cu rituximab + citarabină (doze crescute)
 - bortezomib + R-hyper-CVAD ± rituximab (terapie de menținere)
 - cladribina ± rituximab
 - fludarabină ± rituximab
 - **bendamustină** + rituximab
 - lenalidomidă
 - ibrutinib
- tratament de menținere în linia a doua:
 - transplantul allogen de celule stem (STC)

7. Limfom cu celule T periferice (PTCL)

În PTCL recidivat sau refractar, pacienții care sunt candidați pentru transplant pot urma o schemă de tratament chimioterapic (de linia a doua) anterior transplantului.

Terapia de menținere cuprinde HDT/ASCR sau HSCT allogen este recomandată pacienților care au înregistrat remisia completă sau parțială. Radioterapia pentru zone localizate, este utilizată înainte sau după terapia cu doze mari. Pacienții care nu sunt candidați pentru transplant sunt tratați cu medicamente de linia a doua (alemtuzumab, bortezomib, brentuximab vedotin- numai pentru pacienții cu ALCL sistemic- Limfom anaplastic cu celule mari; ciclosporină – limfom angioimunoblastic cu celule T-AITL; EPOCH, gemcitabină, pralatrexat sau romidepsin) sau radioterapie paliativă.

Bendamustina în asociere cu rituximabul a fost administrată pacienților înrolați în studii clinice cu rezultate pozitive.

Opțiunile terapeutice pentru următoarele afecțiuni nu includ bendamustina, conform ghidului american [24]:

- Micoză Fungoides (MF) și Sindrom Sezary (SS)
- leucemie/limfom cu celule T adulte (ATLL)
- limfom extranodal cu celule NK/T, tipul nazal (ENKL)
- leucemie cu celule T prolimfocitice (T-PLL)



- afecțiuni limfoproliferative cutanate primitive CD 30 pozitive
- leucemia cu limfocite T granulare mari
- tulburări limfoproliferative post-transplant (PTLD).

Date privind costurile terapiei

Medicamentele utilizate în tratamentul limfomului non-Hodgkin pentru care au fost elaborate, în acest sens, protocoale terapeutice, publicate în Ordinul ministrului Sănătății Publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări Sociale de Sănătate nr. 1301/500/2008, cu modificările și completările în vigoare la data întocmirii prezentului raport sunt:

- rituximabum (MabThera) – indicațiile pentru care este compensat
 - 1) tratamentul pacienților cu limfom folicular, netratați anterior, în asocieră cu chimioterapia COP, cât și al pacienților cu limfom folicular chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie,
 - 2) tratamentul pacienților cu limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD 20pozitiv, în asocieră cu chimioterapia CHOP,
 - 3) tratamentul de întreținere al limfomului folicular refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție cu chimioterapie, cu sau fără MabThera.
- ibrutinibum - indicațiile pentru care este compensat
 - 1) leucemie limfatică cronică (LLC)
 - 2) limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.
- interferonum alpha 2a (Roferon-A) indicația pentru care este compensat: limfom non-Hodgkin folicular în stadiu avansat.
- chlorambucilum indicațiile pentru care este compensat
 - 1) tratamentul limfomului Hodgkin
 - 2) anumite forme de limfoame non-Hodgkin
 - 3) tratamentul leucemiei limfocitare cronice
 - 4) tratamentul macroglobulinemiei Waldenstrom.

Dintre medicamentele enumerate niciunul nu respectă definiția comparatorului conform OMS 861/2014 modificat și completat prin OMS 1200/2014 și 387/2015, indicația evaluată fiind: „*monoterapie în limfomul non-Hodgkin latent, la pacienții cu progresie a bolii în timpul sau în decurs de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă terapeutică care conține rituximab*”.

Tratamentul cu bendamustină vizează segmentul populațional diagnosticat cu limfom non-Hodgkin **forma latentă**, caracteristică, conform ghidurilor clinice europene pentru, 40-50% dintre limfoamele non-Hodgkin (limfoamele foliculare reprezintă aproximativ 22% dintre limfoamele non-Hodgkin diagnosticate), la care boala a progresat după rituximab.

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul rituximab.

Conform RCP-ului MabThera actualizat în anul 2016, rituximab este indicat în tratamentul următoarelor tipuri de limfom non-Hodgkin:

1. limfom folicular stadiul III-IV, netratați anterior, în asocieră cu chimioterapie
2. limfom folicular, ca terapie de întreținere, pentru pacienții care au răspuns la terapia de inducție



3. limfom folicular stadiul III-IV, chimioresistent sau care a recidivat de două sau mai multe ori după chimioterapie, ca monoterapie
4. limfom non-Hodgkin difuz cu celulă mare B, cu marker CD20 pozitiv, în asociere cu chimioterapie CHOP (ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolon).

Niciuna dintre aceste indicații nu menționează dacă stadiul limfomului non-Hodgkin, indiferent de tipul lui (folicular, cu celulă mare B), este latent.

În urma analizei informațiilor prezentate în raport, considerăm că rituximab nu respectă definiția comparatorului, conform legislației în vigoare.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	15
1.2. NICE/SMC – nu a fost evaluat	0	
1.3. IQWIG/G-BA - nu a fost evaluat	0	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 15 țări	25	25
3. Costurile terapiei – nu există medicament comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ	40 puncte	

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Bendamustinum, utilizat ca terapie pentru limfomul non-Hodgkin, nu întrunește punctajul de admitere 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.

7. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, Bendamustină Zentiva 2,5 mg/ml pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă;
2. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/;
3. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Levact 2,5 mg/ml poudre por solution à diluer pour perfusion*, Avis 29 Juin 2016;
4. HAS, *Service des affections de longue durée et accords conventionnels. Guide ALD-Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte*, 2012;
5. National Institute for Health and Care Excellence, *Bendamustine for the treatment of indolent (low grade) non-Hodgkin's lymphoma that is refractory to rituximab (terminated appraisal)*, Technology appraisal guidance, TA 206 published 27 October 2010;
6. Scottish Medicines Consortium, *State of Advice, Bendamustine 2,5 mg/ml powder for concentrate for solution for infusion (Levact)*, 701/04 March 2011;
7. Tilly H. Et al. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015;
8. Hoelzer D. et al., *Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v69–v82, 2016;



9. Vitolo U. et al., *Extra nodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v91–v102, 2016;
10. Ladetto M. Et al., *ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukemia*, Annals of Oncology 27: 2149–2160, 2016;
11. Vannucchi A.M. et al., *Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v85–v99, 2015;
12. Willemze R. et al., *Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi149–vi154, 2013;
13. Fey M.F. et al., *Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): v138–v143, 2013;
14. Baccarani M. et al., *Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii72–vii77, 2012;
15. Eichhorst B. Et al., *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015;
16. Robak T. Et al., *Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26, (Supplement 5): v100–v107, 2015;
17. Zucca E. et al., *Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 24, (Supplement 6): v144–v148, 2013;
18. Buske C. Et al., *Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi155–vi159, 2013;
19. Dreyling M. Et al., *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii83–iii92, 2014;
20. Dreyling M. et al., *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016;
21. Arnore F. et al., *Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v108–v115, 2015;
22. Ghielmini M. Et al., *ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic leukemia (CL)*, Annals of Oncology 24: 561–576, 2013;
23. Dreyling M. et al., *ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma*, Annals of Oncology 24: 857–877, 2013;
24. National Cancer Comprehensive Network, NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology, Non-Hodgkin's Lymphomas, version 4.2014, <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf>.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu