



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: FLUDARABINUM (forma orală)

INDICAȚIILE:

- **Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B la pacienții cu rezervă medulară suficientă**
- **Tratamentul de primă linie numai la pacienții cu forma avansată a leucemiei limfocitare cronice cu celule B, stadiile Rai III/IV (stadiul Binet C) sau stadiile Rai I/II (stadiul Binet A/B) și care prezintă simptome ale bolii sau dovezi ale progresiei bolii**

Recomandare: trecere de la **** 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

1. DATE GENERALE

1.1 Indicația terapeutică conform RCP-ului FLUDARAORAL 10 mg

- Tratamentul leucemiei limfocitare cronice cu celule B (LLC) la pacienții cu rezervă medulară suficientă.
- Tratamentul de primă linie cu Fludara oral trebuie inițiat numai la pacienții cu boală avansată, stadiile Rai III/IV (stadiul Binet C) sau stadiile Rai I/II (stadiul Binet A/B) și care prezintă simptome ale bolii sau dovezi ale progresiei bolii.

1.2 Cod ATC: L01BB05

1.3. Sublista și procentul de compensare:

Sublista C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%”, Secțiunea C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc ”

- P3: Programul național de oncologie, poziția 15

1.4. Denumire comercială (DC), Deținător al Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), Forma farmaceutică și Concentrația medicamentului, Pretul cu amănuntul maximal cu TVA/ Unitatea terapeutică, conform CANAMED ediția 28 aprilie 2016

DC	DAPP	Statut	Forma	Concentrație	Pret/ Unitate terapeutică
FLUDARAORAL 10 mg	GENZYME EUROPE B.V.-OLANDA	inovativ	COMPR. FILM.	10 mg	59,99

2. CRITERIILE DE EMITERE A DECIZIEI PENTRU ELIMINAREA DCI-URI CU (*), (**), (***) sau (****):

În conformitate cu Ord. M.S. 861/2014:

- a) medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în ghidurile europene și internaționale în vigoare;
- b) medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/supraviețuire limitată);
- c) medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a



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

patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar;

d) încheierea de contracte de tip cost-volum, cost-volum-rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament (stabilirea profilului pacientului-țintă, stabilirea numărului maxim de pacienți care pot fi tratați și perioada pentru care se asigură tratamentul).

2.1 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate și considerate standard terapeutic (prima linie de tratament) în Ghidurile europene și internaționale în vigoare;

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.

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 studiilor clinice anterioare au arătat că tratamentul chimioterapic nu prezintă avantaje în privința supraviețuirii pacienților cu LLC în stadii incipiente. Supravegherea presupune efectuarea la intervale de 3–12 luni a hemogramei și examinarea clinică.

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 sau pentostatin, 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



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

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]. 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 transplatul 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.

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.

Transplatul 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.



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

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

- 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)
 5. Bendamustină (în doza de 70mg/m² pentru ciclul 1, ulterior doza crescând la 90mg/m², pentru ciclurile următoare, dacă este tolerată) ± Rituximab
 6. Obinutuzumab (categoria 2B)
 7. **Fludarabină** ± Rituximab (Categoriea 2B)
 8. Clorambucil (Categoriea 2B)
 9. Rituximab (Categoriea 3)
 - 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)
 5. Rituximab (Categoriea 2B)
 6. Clorambucil (Categoriea 2B)
 7. Corticosteroizi (Categoriea 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



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

e. Rituximab + Clorambucil

5. Ofatumumab
6. Obinutuzumab
7. Lenalidomidă ± rituximab
8. Alemtuzumab ± rituximab
9. Rituximab în doză mare (Categoriea 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 (Categoriea 1)
2. Ofatumumab + Clorambucil
3. Rituximab + Clorambucil
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 (categoriea 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:





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 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 (Categoria 1)
 2. Idelalisib + Rituximab (Categoria 1)
 3. Idelalisib
 4. Chimioimunoterapie:
 - a. Regim FCR
 - b. Regim PCR
 - c. Bendamustina ± Rituximab
 - d. **Fludarabina**+ Alemtuzumab
 - e. Regim RCHOP (Rituximab, Ciclofosamidă, Doxorubicină, Vincristină, Prednison)
 - 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**, Ciclofosfamida, Rituximab)-categoria 1
 - b. Bendamustină ± Rituximab
 - c. Regim PCR (Pentostatin, Ciclofosamidă, 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**
-
-



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

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.

❖ *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.



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

2.2 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate care se adresează unei patologii extrem de grave (amenințătoare de viață/ supraviețuire limitată)

Nu e cazul.

2.3 Medicamente corespunzătoare unor DCI-uri deja compensate la care a expirat perioada de protecție a patentului și a fost înregistrat un generic sau un biosimilar

Nu e cazul

2.4 Încheierea de contracte de tip cost-volum, cost – volum – rezultat pentru facilitarea accesului rapid al pacienților la alternative de tratament

Nu e cazul

3. COSTUL TERAPIEI

FLUDARAORAL 10 mg (GENZYME EUROPE B.V.-OLANDA) ambalat în Cutie x 1 flacon din PE x 4 blistere Al/Al x 5 comprimate filmate are prețul cu amănuntul maximal cu TVA raportat la unitatea terapeutică de 59,99 RON.

Conform RCP-ului FLUDARAORAL 10 mg (EMA 06/05/2016), doza recomandată este de 40 mg fosfat de fludarabină/m², administrată zilnic timp de 5 zile consecutiv, la fiecare 28 zile, pe cale orală. Această doză corespunde la de 1,6 ori doza recomandată i.v. de fosfat de fludarabină (25 mg/m² și zi).

Pentru un adult cu o suprafața corporală de 1.85 m², doza recomandată este 74 mg, corespunzătoare administrării a 7 de comprimate filmate pe zi.

Costul anual al terapiei este:

59,99 RON x 5 zile = 299,95 RON

299,95 RON x 365 zile / 28 zile = **3910,06 RON /an**

Doza zilnică medie (DDD) pentru DCI Fludarabinum nu este listată pe site-ul WHO.

4. CONCLUZII

Având în vedere cele expuse mai sus, considerăm că acest DCI Fludarabinum intruneste criteriile de emiteră a deciziei pentru eliminarea/adăugarea notării cu (*),(**),(***) sau (****) a unui DCI deja compensat conform ordinului 861/2014.

Propunem modificarea Hotărârii Guvernului nr 720/2008, SUBLISTA C "DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%", Secțiunea C2 „DCI-uri



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

corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc” P3: Programul național de oncologie, poziția 15 și trecerea DCI Fludarabinum de la (****) la (**)

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

