



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ACALABRUTINIBUM

INDICAȚII RAMBURSATE:

- *Calquence în monoterapie sau în asocieră cu Obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LLC netratați anterior, care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină*
- *Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații*

Data depunerii dosarului

11.09.2023

Numărul dosarului

28174

**Actualizarea protocolului terapeutic
prin adăugarea unei noi forme farmaceutice**





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Acalabrutinibum
1.2. DC: Calquence 100 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01EL02
1.4. Data eliberării APP: 05 noiembrie 2020
1.5. Deținătorul de APP: ASTRAZENECA AB - SUECIA
1.6. Tip DCI: cunoscută
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

| | |
|-----------------------|--|
| Forma farmaceutică | comprimat filmat |
| Concentrație | 100 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | cutie cu blistere din Al/Al cu simbolurile soarelui/lunii x 60 compr. film. |

- 1.8. Preț conform documentului emis de către Ministerul Sănătății cu nr. MS-DFDM 356120/30.08.2023

| | |
|--|---------------|
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj | 26998, 46 lei |
| Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică | 449,97 lei |

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Calquence

| Indicație terapeutică | Doza recomandată | Durata medie a tratamentului |
|--|--|--|
| Calquence în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior. Calquence în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. | Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg). Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore. Pentru informații referitoare la dozele recomandate de obinutuzumab, consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru obinutuzumab. | Durata medie a tratamentului nu este menționată. Tratamentul cu Calquence trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. |



Indicațiile aprobate pentru medicamentul Calquence și reflectate în RCP Calquence sunt diferite de cele rambursate și menționate în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, deoarece compania AstraZeneca Pharma SRL a solicitat evaluarea anumitor categorii populaționale, în cadrul dosarului cu nr. 17449/12.10.2021, al cărui raport poate fi consultat prin accesarea următorului link: https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/17449_2021_Calquence_Acalabrutinibum.pdf.

În cererea depusă de către AstraZeneca Pharma SRL pentru dosarul cu nr. 28174/11.09.2023, compania a solicitat aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare în vederea introducerii unei noi forme farmaceutice pentru medicamentul cu DCI Acalabrutinibum.

DETM consideră că solicitarea reprezentantului DAPP în România privind aplicarea criteriilor de evaluare antemenționate respectă prevederile legislative ale OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. CONDIȚIILE DE RAMBURSARE ACTUALE ALE MEDICAMENTULUI CU DCI ACALABRUTINIBUM

La data întocmirii acestui raport, medicamentul cu DCI Acalabrutinibum este listat în H.G. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, având ultima actualizare din data de 31.08.2023, fiind inclus în P3: Programul național de oncologie, la poziția 173, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, parte a SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,,.

Acest medicament are alocat simbolul „**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent medicamentului cu DCI Acalabrutinibum aprobat prin OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de **29.11.2023**, este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM*)

*) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL):

• Acalabrutinib în monoterapie sau în asocieri cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.



• Acalabrutinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/Limfom limfocitic cu celulă mică (small lymphocytic lymphoma - SLL):

ca tratament de primă linie:

- în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*);
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
- în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină*).

*) Inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat.

pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină¹⁾;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

¹⁾ Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; acalabrutinib nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib.

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg (1 capsulă) de două ori pe zi, administrate oral.



Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu acalabrutinib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- acalabrutinib în asociere cu obinutuzumab: acalabrutinib în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3 - 7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Mod de administrare

Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Capsulele nu trebuie mestecate, dizolvate sau deschise, deoarece acest lucru poate modifica absorbția medicamentului în organism.

Ajustarea dozelor

- *Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).*
- *Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra acalabrutinib numai dacă beneficiile tratamentului depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.*
- *Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).*

Recomandările privind modificarea dozelor de acalabrutinib în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*)

**) Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.*



| Reacție adversă | Apariția reacției adverse | Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore) |
|---|----------------------------------|---|
| Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4 Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile | Prima și a doua | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore. |
| | A treia | Se va întrerupe administrarea acalabrutinib. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinib în doze de 100 mg o dată pe zi. |
| Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe | A patra | Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinib. |

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu acalabrutinib;
- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu acalabrutinib timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
 - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.



• Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;

• La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu acalabrutinib, trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât acalabrutinib.

• Trebuie evitată utilizarea concomitentă a acalabrutinib cu inhibitori ai pompei de protoni. Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H₂ (de exemplu, ranitidină sau famotidină).

În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H₂, acalabrutinib trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.

- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

• Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;

• Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;

• Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;

• Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;

• Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu acalabrutinib în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL):



- criteriile hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și

- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină²⁾.

²⁾ După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,„

Conform prevederilor O.M.S. nr. 861/2014 actualizat:

- art.1, lit. n) **procedura de adăugare este definită ca fiind: „- inclusiunea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,**

„Pentru situațiile de adăugare pentru (...) o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANM DMR, (...) trebuie îndeplinit doar criteriul prevăzut la nr. 3 din tabelul nr. 1.

Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate menționate în tabelul nr. 1 sunt:



| <i>Nr. crt.</i> | <i>Criterii</i> | <i>Detalii</i> |
|-----------------|--|---|
| 1. | <i>Crearea adresabilității pentru pacienți</i> | <i>Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.</i> |
| 2. | <i>Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie</i> | <i>Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.</i> |
| 3. | <i>Analiza de impact financiar</i> | <i>Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.</i> |

▪ „Costul terapiei se va calcula conform pct. 1 și pentru medicamentele pentru care se aplică criteriile de adăugare pentru o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,

„1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient.

Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.

Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici,,

„Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică care se utilizează pe aceeași indicație cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, comparatorul este medicamentul



cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate incluse în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale,,.

3. PROCEDURA DE ADĂUGARE A UNEI NOI FORME FARMACEUTICE

În RCP Calquence 100 mg capsule se menționează următorul mod de administrare: „Doza recomandată este de 100 mg de acalabrutinib de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).,,

În OMS nr. 2408/2023 actualizat, prețul cu amanuntul maximal cu TVA pentru medicamentul cu DC Calquence 100 mg capsule este 26998,46 lei și corespunde unui ambalaj reprezentat de cutie cu blistere din Al/Al cu simbolurile soarelui/lunii x 60 capsule. Costul per unitate terapeutică (cps) este de 449,97 lei.

Calculul costurilor terapiei cu DC CALQUENCE 100 mg capsule pe o perioadă de 1 an de zile este:

$449,97 \text{ (lei)} \times 2 \text{ (cps)} \times 365 \text{ (zile)} = 328.478,1 \text{ lei}$

Reiterăm că 449,97 lei reprezintă și prețul per comprimat. Prin urmare, calculul costurilor terapiei cu DC CALQUENCE 100 mg comprimate pe o perioadă de 1 an de zile este:

$449,97 \text{ (lei)} \times 2 \text{ (cps)} \times 365 \text{ (zile)} = 328.478,1 \text{ lei}$

Având în vedere că există același preț, același număr per ambalaj de comprimate, respectiv capsule și aceeași concentrație pentru cele 2 forme farmaceutice aferente medicamentului Calquence, comprimate și capsule, același mod de administrare, conform RCP Calquence, impactul bugetar este neutru.

Precizăm că în raport nu a fost prezentat calculul terapiei asociate CALQUENCE + GAZYVARO, întrucât nu ar influența impactul bugetar.

4. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare medicamentul cu DCI Acalabrutinibum întrunește criteriul de adăugare de formă farmaceutică nouă pentru categoria de pacienți menționată în OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat.



5. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Acalabrutinibum în vederea adăugării unei noi forme farmaceutice destinată tratării categoriei de pacienți amintite în protocolul aprobat pentru Acalabrutinibum în OMS/CNAS nr. 564/499/2021, actualizat.

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat
5. Rezumatul caracteristicilor produsului Calquence

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

