



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IBRUTINIB

INDICAȚII:

- în asociere cu obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior;
- în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW)

Data depunerii dosarului

03.03.2020

Numărul dosarului:

3632

Recomandare: adaugarea unor noi linii de tratament





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ibrutinibum

1.2. DC: Imbruvica 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XE27

1.4. Data eliberării APP: 21 octombrie 2014

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

1.6. Tip DCI: cunoscută

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

Forma farmaceutică	capsule
Concentrația	140 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton

1.8. Preț conform O.M.S nr. 1165/2020:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Imbruvica 140 mg capsule	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Imbruvica 140 mg capsule	

1.9. Indicații terapeutice și dozele de administrare conform RCP-ului Imbruvica 140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg comprimate filmate:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
IMBRUVICA este indicat în asociere cu obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior	Doza recomandată în tratamentul LLC, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg o dată pe zi.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Indicația 4:

Indicație	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
IMBRUVICA în asociere cu rituximab este indicat în tratamentul pacienților adulți cu MW.	Doza recomandată în tratamentul MW este de 420 mg o dată pe zi.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.



1.10. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, republicată în Monitorul Oficial Nr. 479 din 5 iunie 2020 medicamentul cu DCI Ibrutinibum este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 100.

Condițiile de rambursare a medicamentului ibrutinibum ca terapie pentru indicațiile enumerate la punctul 1.9, prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare (Ordin care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. nr. 866/649/2020 publicat în M.Of. nr. 446 bis/27.05.2020), sunt:

„ DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

(1) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC)

- a. ca tratament de primă linie - în monoterapie,
- b. pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
- c. în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
- d. boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit



(2) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie

(3) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom

a. care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.

b. cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie

(4) diagnostic confirmat de LLC/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- sarcină

- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

TRATAMENT

Doze

1. Pentru LLC doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

2. Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (4 caps de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

3. Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral, o dată pe zi cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.

Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- sarcină

- la pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare; ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

Ajustarea dozelor



- tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non-hematologică grd > 3, neutropenie grd > 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.

- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd 1, tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea re apare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1 caps (140 mg)/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu o capsulă/zi;

- dacă toxicitatea persistă sau re apare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

Apariția toxicității	Modificarea dozei după recuperare	
	LCM	LLC/MW
Prima	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
A patra	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.

- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.

- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child- Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

- Interacțiuni medicamentoase

1. Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

o În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg (1 caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

o În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg (2 caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

2. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

3. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.



4. Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

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

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

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

Se recomandă controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT).

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

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

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.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstițială.

CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

a. Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

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

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

b. Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib 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;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcină.

PARTICULARITĂȚI:

- Limfocitoza ca efect farmacodinamic
o după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC tratați cu ibrutinib, 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.
o această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
o apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib



- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:

o testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;

o la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice

o 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.

PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

2.1. Creare adresabilitate pacienți:

- se crește adresabilitatea pacienților cu leucemie limfatică cronică netratată anterior, prin adăugarea unei asocieri noi: ibrutinib în asociere cu obinutuzumab
- se crește adresabilitatea pacienților cu macroglobulinemie Waldenström netratată anterior, prin adăugarea unei asocieri noi: ibrutinib în asociere cu rituximab.

2.2. Conform articolului intitulat „*ibrutinib plus obinutuzumab versus clorambucil plus obinutuzumab în tratamentul de primă linie a leucemiei limfocitice cronice (iLLUMINATE): un test multicentric, randomizat, deschis, de fază 3*” asocierea medicamentoasă ibrutinib plus obinutuzumab este un tratament combinat eficient și sigur, fără chimioterapie, la pacienții netratați anterior, cu leucemie limfocitară cronică sau limfom limfocitar cu celule mici, independent de caracteristicile cu risc ridicat și oferă o alternativă de tratament de primă linie pentru acești pacienți. iLLUMINATE a fost un studiu de fază 3 multicentric, randomizat, deschis, desfășurat în 74 de spitale academice și comunitare din Australia, Canada, Israel, Noua Zeelandă, Rusia, Turcia, UE și SUA la pacienții cu leucemie limfocitară cronică netratată anterior sau limfom limfocitar cu celule mici, în vârstă de 65 de ani sau mai mare sau mai mic de 65 de ani cu condiții de coexistență. Pacienții au fost repartizați aleatoriu (1: 1) folosind un program de randomizare blocat, stratificat în funcție de scorul de performanță al grupului de oncologie orientală și citogenetică, pentru a primi ibrutinib plus obinutuzumab (ibrutinib oral [420 mg o dată pe zi], combinat cu obinutuzumab intravenos [100 mg pe zi 1, 900 mg în ziua 2, 1000 mg în ziua 8, și 1000 mg în ziua 15 a ciclului 1 și în ziua 1 a ciclurilor ulterioare de 28 de zile, pentru un total de șase cicluri]) sau clorambucil plus obinutuzumab (clorambucil oral [0 - 5 mg / kg greutate corporală în zilele 1 și 15 din fiecare ciclu de 28 de zile pentru șase cicluri] combinat cu același regim



obinutuzumab). Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresie evaluată de un comitet independent. Siguranța a fost evaluată la toți pacienții care au primit cel puțin o doză de tratament de studiu. Menționăm faptul că 229 de pacienți au fost înrolați și repartizați aleatoriu pentru a primi ibrutinib plus obinutuzumab (n = 113) sau clorambucil plus obinutuzumab (n = 116). După o monitorizare mediană de 3 luni (IQR 29 · 4–33 · 2), supraviețuirea mediană fără progresie a fost semnificativ mai lungă în grupul ibrutinib plus obinutuzumab (mediana nu a fost atinsă [95% CI 33 · 6 – non- estimabil]) față de grupul clorambucil plus obinutuzumab (19 · 0 luni [15 · 1–22 · 1]; raportul de pericol 0 · 23; 95% CI 0 · 15–0 · 37; p < 0 · 0001). Supraviețuirea estimată la 30 de luni fără progresie a fost de 79% (95% CI 70–85) în grupul ibrutinib plus obinutuzumab și 31% (23–40) în grupul clorambucil plus obinutuzumab. Cele mai frecvente reacții adverse de gradul 3 sau 4 la ambele grupuri au fost neutropenia și trombocitopenia. Evenimente adverse grave au avut loc la 65 (58%) din 113 pacienți tratați cu ibrutinib plus obinutuzumab și 40 (35%) din 115 pacienți tratați cu clorambucil plus obinutuzumab. Au fost raportate decese legate de tratamentul cu ibrutinib sau cu clorambucil la unul (1%) din 113 pacienți din grupul ibrutinib plus obinutuzumab (moarte subită) și la unul (1%) din 115 pacienți din grupul clorambucil plus obinutuzumab (carcinom neuroendocrin al pielii).

2.3. Studiul clinic de fază 3 desfășurat în rândul pacienților cu macroglobulinemie de Waldenström care a utilizat asocierea ibrutinib-rituximab a demonstrat faptul ca tratamentul asociat a condus la rate semnificativ mai mari de supraviețuire fără progresie față de utilizarea placebo-rituximab, atât în rândul celor care nu au primit niciun tratament anterior cat și în rândul celor cu reapariție a bolii. În cadrul studiului au fost repartizați aleatoriu 150 de pacienți simptomatici pentru a primi ibrutinib plus rituximab sau placebo plus rituximab. Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresie, așa cum a fost evaluată de un comitet de revizuire independent. Principalele obiective finale secundare au fost ratele de răspuns, îmbunătățirea hematologică și siguranța. Starea mutațională a MYD88 și CXCR4 au fost evaluate la probele de măduvă osoasă. La 30 de luni, rata de supraviețuire fără progresie a fost de 82% în cazul ibrutinib-rituximab față de 28% cu placebo-rituximab (raport de risc pentru progresie sau deces, 0,20; P < 0,001). Beneficiul în grupul ibrutinib-rituximab față de cel din grupul placebo-rituximab a fost independent de genotipul MYD88 sau CXCR4. Rata de răspuns a fost mai mare la ibrutinib-rituximab decât la placebo-rituximab (72% vs. 32%, P < 0,001). Mai mulți pacienți au avut creștere a nivelului hemoglobinei în cazul ibrutinib-rituximab decât în cazul placebo-rituximab (73% vs. 41%, P < 0,001). Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad cu ibrutinib-rituximab au inclus reacții asociate perfuziei, diaree, artralgie și greață. Evenimentele de gradul 3 sau mai mari care au avut loc mai frecvent cu ibrutinib-rituximab decât cu placebo-rituximab au inclus fibrilație atrială (12% față de 1%) și hipertensiune arterială (13% vs. 4%); cele care au apărut mai rar au inclus reacții de perfuzie (1% vs. 16%). Rata majoră de hemoragie a fost aceeași în cele două grupuri de studiu (4%).

2.4. Nivel de compensare similar: În prezent, medicamentul cu DCI Ibrutinibum este compensat în regim 100%, menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază



asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 100.C

2.5. *Compensarea în statele membre ale Uniunii Europene:* Medicamentul cu DCI Ibrutinibum și DC Imbruvica este rambursat în 20 de state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, conform informațiilor furnizate de către aplicant. Aceste state sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Olanda, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

Referinte:

1. **Carol Moreno, Richard Greil, Fatih Demirkan, Alessandra Tedeschi, Bertrand Anz, Loree Larratt, și colab.** Ibrutinib plus obinutuzumab versus clorambucil plus obinutuzumab în tratamentul de primă linie a leucemiei limfocitice cronice (iLLUMINAT): un test multicentric, randomizat, deschis, în faza 3 Publicat: 03 decembrie 2018 DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5);
2. **Michael Hallek** Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment, 30 July 2019, American Journal of Hematology Volume 94, <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>;
3. **Burger JA Tedeschi A Barr premier și colab.** Ibrutinib ca terapie inițială pentru pacienții cu leucemie limfocitară cronică N Engl J Med. 2015; 373 : 2425-2437;
4. **Eichhorst B Robak T Montserrat E și colab.** Leucemie limfocitară cronică: Ghiduri de practică clinică ESMO pentru diagnostic, tratament și urmărire. Ann Oncol. 2015; 26 : v78-v84
5. **Comitetul Orientări ESMO** eUpdate - recomandări cronice pentru tratamentul leucemiei limfocitare Societatea Europeană pentru Oncologie Medicală , Lugano , 27 iunie 2017 <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations> Data accesării: 11.08.2020
6. **Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, Mahe B, Herbaux C, Tam C, Orsucci L, Palomba ML, Matous JV, Shustik C, Kastritis E, Treon SP, Li J, Salman Z, Graef T, Buske C; Grupul de studiu INNOVATE și Consorțiul european pentru macroglobulinemia Waldenström.** Studiu clinic Faza 3 Încercarea Ibrutinib plus Rituximab în Macroglobulinemia lui Waldenström N Engl J Med. 2018 21 iunie; 378 (25): 2399-2410. doi: 10.1056 / NEJMoa1802917. Epub 2018 1 iun.

Raport finalizat la data de: 17.08.2020

Director DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu