



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IBRUTINIBUM

INDICAȚIE: ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior

Data depunerii dosarului

22.02.2021

Numărul dosarului

4095

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Ibrutinibum

1.2. DC: Imbruvica 140 mg; 280 mg; 420 mg; 560 mg

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: DCI cunoscută cu indicație terapeutică nouă, DCI orfană

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

Forma farmaceutică	capsulă	comprimat filmat
Concentrație	140 mg	140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Flacoane din PEÎD cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon a câte 90 sau 120 capsule.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020

DC	Mărimea ambalajului	Preț cu amănuntul pe unitatea terapeutică	Preț cu amănuntul pe ambalaj
Imbruvica 140 mg cps	Flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilena x 90 capsule (2 ani)	296,94	26.724,72
Imbruvica 140 mg cps	Flacon din PEID cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilena x 120 capsule (2 ani)	290,98	34.918,19
Imbruvica 140 mg cpr.film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)	296,94	8.908,24
Imbruvica 280 mg cpr. film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)	593,88	17.816,48
Imbruvica 420 mg cpr. film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)	890,82	26.724,72
Imbruvica 560 mg cpr. film.	Cutie cu 3 blist. PVC/PCTFE/Al x 10 compr. film. într-un ambalaj tip portofel din carton (2 ani)	1163,94	34.918,19

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior	<u>LLC</u> Doza recomandată în tratamentul LLC, fie ca monoterapie, fie în asociere, este de 420 mg (3 capsule) o dată pe zi.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Alte informații conform RCP IMBRUVICA

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii clinice specifice la pacienții cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată au fost tratați în cadrul studiilor clinice cu IMBRUVICA. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei peste 30 ml/min). Trebuie asigurată hidratarea, iar valoarea creatininei serice trebuie monitorizată periodic. La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) IMBRUVICA se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții la care se efectuează dializă.

Insuficiență hepatică

Ibrutinib este metabolizat la nivel hepatic. Într-un studiu la pacienți cu insuficiență hepatică, datele au arătat o creștere a expunerii la ibrutinib. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A), doza recomandată este de 280 mg zilnic (două capsule). Pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B), doza recomandată este de 140 mg zilnic (o capsulă). Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de toxicitate la terapia cu IMBRUVICA și trebuie urmate ghidurile de modificare a dozei după caz. Nu se recomandă administrarea IMBRUVICA la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C).

Boală cardiacă severă

Pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studiile clinice cu IMBRUVICA.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

1.10. Compensarea actuală

Conform HG nr. 720/2008 actualizată, publicată în data de 29.07.2021, medicamentul cu DCI IBRUTINIBUM este inclus în Sublista C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință, P3: Programul național de oncologie, poziția 99. Tratamentul cu acest medicament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 175, cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM, conform O.M.S./CNAS nr.

564/499/2021

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatică cronică (LLC)** sau **limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)**
 - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
 - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- 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
- pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **Macroglobulinemie Waldenstrom**
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
 - cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
 - În asociere cu Rituximab
- **diagnostic confirmat** de LLC/SLL/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

III. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru **LLC** sau **SLL** doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de **420 mg** sau **3 capsule de 140 mg**) o dată pe zi, administrate oral



• Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandată este de **560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi**, administrate oral

• Pentru **MW** doza de ibrutinib recomandată este de **420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi**, administrate oral

Medicamente asociate

• Pentru tratamentul asociat cu BR:

- Doza de bendamustină este de 70 mg/m² administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2 - 6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.

- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua.

• Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg). În cazul utilizării IMBRUVICA în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca IMBRUVICA să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeași zi.

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. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

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

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 reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu încă 140 mg/zi;
- dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

Apariția

Modificarea dozei după recuperare

toxicității

LCM

LLC/SLL/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 insuficiență 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

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune **care inhibă puternic sau moderat CYP3A** potențează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

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

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.

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

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

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitelor, 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.

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 EKG.

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boală pulmonară interstițială.

V. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL 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.

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

VI. 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

• după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC/SLL 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.

• această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.



- 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 postoperator** 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:
 - testare pentru infecție VHB înainte 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.

VII. 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 UNEI DCI COMPENSATE

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/**inclusiunea unei noi linii de tratament** pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr.1. la O 861/2014.

Aplicantul a solicitat actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Ibrutinibum prin includerea unei noi linii de tratament, respectiv: „*IMBRUVICA este indicat ca monoterapie sau în asociere cu Rituximab sau Obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior*”.

2.1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Ibrutinib este un inhibitor potent cu moleculă mică, al tirozin kinazei Bruton (BTK).

LCM

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu Imbruvica au fost demonstrate în cadrul unui studiu de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, ce a înrolat 280 pacienți cu LCM care au primit cel puțin un tratament anterior (Studiul MCL3001). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 să primească tratament fie cu **Imbruvica** pe cale orală la doza de 560 mg o dată pe zi timp de 21 zile, fie cu **Temsirolimus** intravenos la doza de 175 mg în zilele 1, 8, 15 din primul ciclu, urmat de 75 mg în zilele 1, 8, 15 ale fiecărui ciclu ulterior de 21 zile. Tratamentul în ambele brațe a continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval, 34; 88 ani), 74% dintre pacienți aparțineau sexului masculin, iar 87% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Timpul median de la diagnosticare a fost de 43 de luni, iar mediana numărului de tratamente anterioare a fost 2 (interval:1 până la 9 tratamente), inclusiv 51% cu chimioterapie anterioară în doze mari, 18% cu tratament anterior cu bortezomib, 5% cu tratament anterior cu lenalidomidă și 24% cu transplant anterior decelule stem. La momentul inițial, 53% dintre pacienți prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 21% aveau scor de risc ridicat calculat prin MIPI simplificat, 60% aveau afecțiuni extraganglionară și 54% prezentau afectarea măduvei osoase la selecție.

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC în conformitate cu criteriile revizuite ale Grupului de Lucru Internațional (IWG) pentru limfom non-Hodgkin (LNH).

Tabel nr. 2

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
SFP^a		
Valoarea mediană a SFP (Îl 95%), (luni)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2, 7,9)
	RR = 0,43 [Îl 95%: 0,32, 0,58]	

RRG (%)	71,9	40,4
---------	------	------

P < 0,0001; NE = nu poate fi estimată; RR = risc relativ; ÎI = interval de încredere, RRG = rata răspunsului global; SFP supraviețuire fără progresia bolii; ^a Evaluată de IRC.

O proporție mai mică dintre pacienții tratați cu ibrutinib au prezentat o agravare clinic semnificativă a simptomelor de limfom comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (27% comparativ cu 52%) și agravarea simptomelor a intervenit mai lent la pacienții tratați cu ibrutinib comparativ cu cei tratați cu temsirolimus (RR 0,27, p < 0,0001).

LLC

Pacienți netratați anterior pentru LLC

Monoterapie

Un studiu de faza 3, randomizat, multicentric, deschis (PCYC-1115-CA) pentru evaluarea tratamentului cu **Imbruvica comparativ cu clorambucil** a fost efectuat la pacienți cu LLC netratați anterior, cu vârsta de 65 de ani sau peste. La pacienții cu vârsta între 65 și 70 de ani trebuia să fie prezentă cel puțin o comorbiditate care să excludă utilizarea chimio-imunoterapiei de primă linie cu fludarabină, ciclofosamidă și rituximab. Pacienții (n = 269) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie IMBRUVICA 420 mg pe zi, până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, fie clorambucil la o doză inițială de 0,5 mg/kg în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile timp de maxim 12 cicluri, fiind permise creșteri individuale ale dozei până la 0,8 mg/kg, în funcție de tolerabilitatea fiecărui pacient. După confirmarea progresiei bolii, pacienții tratați cu clorambucil puteau să treacă la tratamentul cu ibrutinib. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic semnificativă cu 84% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu Imbruvica. Analiza supraviețuirii globale (SG) a demonstrat, de asemenea, o reducere statistic semnificativă cu 84% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament cu Imbruvica. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1115-CA sunt prezentate în tabelul nr.3.

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA N = 136	Clorambucil N = 133
SFP ^a		
Număr de evenimente (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Valoarea mediană (ÎI 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,9 (14,1, 22,0)
RR (ÎI 95%)	0,161 (0,091, 0,283)	
RRG ^a (RC + RP)	82,4%	35,3%
Valoarea p	< 0,0001	
SG ^b		
Număr de decese (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
RR (ÎI 95%)	0,163 (0,048, 0,558)	

Tabel nr.3.



ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; RC = răspuns complet; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial; ^a Evaluată de IRC, mediana perioadei de urmărire 18,4 luni; ^b Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațele de tratament. p < 0,005 pentru SG.

Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu LLC/LLS netratată anterior au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de fază 3, randomizat, deschis, multicentric (PCYC-1130-CA) referitor la **Imbruvica în asociere cu obinutuzumab** comparativ cu clorambucil în asociere cu obinutuzumab. În studiu au fost înrolați pacienți cu vârstă de 65 de ani sau peste sau cu vârstă mai mică de 65 de ani, cu afecțiuni medicale concomitente, funcție renală afectată stabilită pe baza nivelului clearance-ului creatininei <70 ml/min sau prezența mutației del17p/TP53. Pacienții (n=229)

au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie IMBRUVICA 420 mg în fiecare zi până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile, fie clorambucil în doză de 0,5 mg/kg în Zilele 1 și 15 din fiecare ciclu de 28 de zile timp de 6 cicluri. În ambele brațe, pacienții au primit 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg).

Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) conform criteriilor International Workshop on CLL (IWCLL) a indicat o reducere statistic semnificativă cu 77% a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu IMBRUVICA. Cu un timp median de urmărire în cadrul studiului de 31 de luni, valoarea mediană a SFP nu a fost atinsă în brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab și a fost de 19 luni în brațul de tratament cu clorambucil+obinutuzumab. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1130-CA sunt prezentate în tabelul 4.

Tabel nr.4. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1130-CA

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Clorambucil+Obinutuzumab N=116
Supraviețuirea fără progresia bolii ^a		
Număr de evenimente (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (ÎI 95%), luni	Nu a fost atinsă	19,0 (15,1, 22,1)
RR (ÎI 95%)	0,23 (0,15, 0,37)	
Rata răspunsului global ^a (%)	88,5	73,3
RC ^b	19,5	7,8
RP^c	69,0	65,5

CI = interval de încredere; RR = risc relativ; RC= răspuns complet; RP = răspuns parțial.

^a Evaluată de IRC.

^b Include 1 pacient din brațul de tratament cu IMBRUVICA+obinutuzumab cu răspuns complet și recuperare incompletă

^a măduvei osoase (CRi).

^c RP = RP+nRP

Reacții legate de perfuzie de orice grad au fost observate la 25% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și la 58% dintre pacienții tratați cu clorambucil+obinutuzumab. Reacții legate de perfuzie de grad 3 sau mai mare sau grave au fost observate la 3% dintre pacienții tratați cu IMBRUVICA+obinutuzumab și 9% și pacienți tratați cu clorambucil+obinutuzumab.

Siguranța și eficacitatea IMBRUVICA la pacienții cu CLL sau SLL netratate anterior au fost evaluate în continuare în cadrul unui studiu randomizat, multicentric, deschis, de fază 3 (E1912) al **IMBRUVICA în combinație cu rituximab** (IR) versus fludarabina standard, ciclofosfamidă, și chimioimunoterapie rituximab (FCR). Studiul a inclus pacienți netratați anterior cu CLL sau SLL care aveau 70 de ani sau mai puțin. Pacienții cu del17p au fost excluși din studiu. Pacienții (n = 529) au fost randomizați 2: 1 pentru a primi fie IR sau FCR. IMBRUVICA a fost administrat în doză de 420 mg pe zi până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Fludarabina a fost administrată la o doză de 25 mg/m², iar ciclofosfamidă a fost administrată în doză de 250 mg/m², ambele în zilele 1, 2 și 3 ale ciclurilor 1-6. Rituximab a fost inițiat în ciclul 2 pentru brațul IR și în ciclul 1 pentru brațul FCR și a fost administrat în doză de 50 mg/m² în ziua 1 a primului ciclu, 325 mg/m² în ziua 2 a primului ciclu și 500 mg/m² în prima zi din 5 cicluri ulterioare, pentru un total de 6 cicluri. Fiecare ciclu a fost de 28 de zile.

Vârsta mediană a fost de 58 de ani (interval: 28-70 ani), 67% au fost bărbați, iar 90% caucazieni. Toți pacienții au avut un nivel de performanță ECOG inițial de 0 sau 1 (98%) sau 2 (2%). La momentul inițial, 43% dintre pacienții erau Stadiul III sau IV Rai și 59% dintre pacienții care au prezentat CLL/SLL cu factori de risc ridicat (mutație TP53 [6%], del11q [22%] sau IGHV fără mutații [53%]). Cu o durată mediană a monitorizării de 37 de luni, rezultatele privind eficacitatea pentru studiul E1912 sunt prezentate în tabelul nr.5.

Tabel nr.5. Rezultatele privind eficacitatea studiului E1912.

Criteriul final de evaluare	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabina, Ciclofosfamidă, și Rituximab (FCR) N=175
Supraviețuire fără progresia bolii		
Număr de evenimente (%)	41 (12)	44 (25)
Evoluția bolii	39	38
Evenimente de deces	2	6
Valoarea mediană (Î 95%), luni	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
RR (Î 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
Valoare-P^a	<0,0001	
Supraviețuirea generală		
Număr de decese (%)	4 (1)	10 (6)
RR (Î 95%)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-valoare^a	0,0007	
Rata răspunsului global^b (%)	96,9	85,7

^a Valoarea p provine dintr-un test log-rank nestratificat

^b Evaluat de investigator; ÎI = interval de încredere; NE = nu poate fi estimat

Efectul terapeutic al ibrutinib a fost constant la toți pacienții CLL / SLL cu risc ridicat (mutație TP53, del11q sau IGHV fără mutații), cu PFS HR de 0,23 [ÎI 95% (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$. Rata estimativă SFP de 3 ani pentru pacienții CLL / SLL cu risc ridicat a fost de 90,4% [ÎI 95% (85,4; 93,7)] și 60,3% [ÎI 95% (46,2; 71,8)] în brațele IR și FCR.

Pacienți cu LLC cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea administrării IMBRUVICA la pacienți cu LLC au fost demonstrate în cadrul unui studiu necontrolat și într-un studiu randomizat, controlat. Studiul multicentric, deschis (PCYC-1102-CA) a inclus 51 pacienți cu LLC recidivantă sau refractară, cărora li s-a administrat 420 mg o dată pe zi. IMBRUVICA a fost administrat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Vârsta mediană a fost de 68 ani (interval: 37-82 ani), mediana de timp de la diagnostic a fost de 80 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost de 4 (interval: între 1 și 12 tratamente), inclusiv 92,2% cu tratament anterior cu un analog nucleozidic, 98,0% cu terapie anterioară cu rituximab, 86,3% cu un agent alchilant, 39,2% cu terapie anterioară cu bendamustină și 19,6% cu ofatumumab. La momentul inițial, 39,2% dintre pacienți erau Stadiul IV Rai, 45,1% prezentau încărcătură tumorală ridicată (≥ 5 cm), 35,3% prezentau deleția 17p, iar 31,4% prezentau deleția 11q.

RRG a fost evaluată de investigatori și IRC conform criteriilor IWCLL 2008. Cu o durată mediană a urmăririi de 16,4 luni, RRG stabilită de IRC pentru cei 51 de pacienți recidivanți sau refractari a fost de 64,7% (ÎI 95%: 50,1%; 77,6%), toate fiind răspunsuri parțiale (RP). RRG inclusiv RP cu limfocitoză a fost de 70,6%. Durata mediană de timp până la răspuns a fost de 1,9 luni. Durata răspunsului (DR) a variat între 3,9 și 24,2+ luni. Mediana DR nu s-a atins.

Tratamentul asociat

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu IMBRUVICA la pacienții tratați anterior pentru LLC au fost evaluate suplimentar în cadrul unui studiu de faza 3, randomizat, multicentric, dublu orb, pentru evaluarea tratamentului cu **Imbruvica în asociere cu BR comparativ cu placebo + BR** (Studiul CLL3001). Pacienții ($n = 578$) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a primi fie IMBRUVICA la doza de 420 mg pe zi, fie placebo în asociere cu BR până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Toți pacienții au primit BR timp de maximum șase cicluri de 28 zile. Doza de bendamustină a fost de 70 mg/m² administrată prin perfuzie i.v. timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri. Rituximab a fost administrat în doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și în doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua 1. Nouăzeci de pacienți randomizați să primească placebo + BR au fost trecuți pe tratament cu IMBRUVICA după confirmarea progresiei bolii de către IRC. Vârsta mediană a fost de 64 ani (interval, 31 - 86 de ani), 66% dintre pacienți aparțineau sexului masculin și 91% dintre pacienți aparțineau rasei albe. Toți pacienții aveau la momentul inițial un status de performanță ECOG de 0 sau 1. Durata mediană de timp de la diagnostic a fost de 6 ani și numărul median de tratamente anterioare a fost de 2 (interval: 1 la 11 tratamente). La momentul inițial, 56% dintre pacienți aveau cel puțin o formațiune tumorală ≥ 5

cm, 26% dintre pacienți prezentau deleția 11q. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) a fost evaluată de IRC conform criteriilor IWCLL. Rezultatele privind eficacitatea pentru studiul CLL3001 sunt prezentate în tabelul nr.6.

Tabel nr.6. Rezultatele privind eficacitatea studiului CLL3001

Criteriul final de evaluare	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
SFPa		
Valoarea mediană (ÎI 95%), luni	Nu a fost atinsă	13,3 (11,3, 13,9)
	RR = 0,203 [ÎI 95%: 0,150, 0,276]	
RRGb %	82,7	67,8
SGc	RR = 0,628 [ÎI 95%: 0,385, 1,024]	

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; RRG = rata răspunsului global; SG = supraviețuirea globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii

^a Evaluată de IRC ; ^b Evaluată de IRC, RRG (răspuns complet, răspuns complet cu recuperare medulară incompletă, răspuns ganglionar

parțial, răspuns parțial) ; ^c Mediana SG nu a fost atinsă în niciunul din brațe.

MW

Monoterapie

Siguranța și eficacitatea **Imbruvica în MW** (limfom limfoplasmocitar secretor de IgM) au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic deschis, multicentric, cu un singur braț de tratament, la 63 pacienți tratați anterior. Vârsta mediană a fost 63 ani (interval: 44 - 86 ani), 76% au fost bărbați, iar 95% au fost caucazieni. Toți pacienții au prezentat la momentul inițial un status al performanței ECOG 0 sau 1. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost 74 luni, iar numărul median de tratamente anterioare a fost 2 (interval: 1 - 11 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,5 g/dl, iar 60% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină $\leq$ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA a fost administrată oral în doză de 420 mg o dată pe zi până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Obiectivul primar al acestui studiu a fost Rata răspunsului global RRG conform evaluării medicului investigator. Rata răspunsului global (RRG) și Durata răspunsului DR au fost evaluate cu ajutorul criteriilor adoptate de Al treilea workshop internațional de MW. Răspunsurile la IMBRUVICA sunt prezentate în Tabelul nr.7.

Timpul median până la răspuns a fost 1,0 lună (interval: 0,7-13,4 luni). Rezultatele de eficacitate au fost evaluate și de o IRC, demonstrând o RRG de 83%, cu o rată de 11% a RPFB și o rată de 51% a RP.

Tabel nr.7. RRG și DR la pacienții cu MW

	Total (N = 63)
RRG (%)	87,3
ÎI 95% (%)	(76,5; 94,4)
RPFB (%)	14,3
RP (%)	55,6
RM (%)	17,5
Valoarea mediană a DR, luni (interval)	NR (0,03+; 18,8+)

ÎI = interval de încredere; DR= durata răspunsului; NR = răspunsul nu a fost atins; RM = răspuns minor; RP = răspuns parțial; RPFB = răspuns parțial foarte bun; RRG = RM+RP+RPFB ; Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 14,8 luni

Siguranța și eficacitatea Imbruvica în MW au fost evaluate suplimentar la **pacienții cu MW netratată anterior sau tratată anterior** în cadrul unui studiu de fază 3, randomizat, multicentric, dublu orb referitor la **IMBRUVICA în asociere cu rituximab** comparativ cu placebo în asociere cu rituximab (PCYC-1127-CA). Pacienții (n=150) au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie Imbruvica 420 mg în fiecare zi fie rituximab până la progresia bolii sau până la un nivel inacceptabil de toxicitate. Rituximab a fost administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 1-4) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (săptămânile 17-20).

Vârsta mediană a fost de 69 de ani (interval: 36 - 89 de ani), 66% au fost bărbați și 79% au fost caucazieni. Nouăzeci și trei la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1 la momentul inițial, iar 7% dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Patruzeci și cinci la sută dintre pacienți nu fuseseră tratați anterior, iar 55% dintre pacienți fuseseră tratați anterior. Timpul median de la stabilirea diagnosticului a fost de 52,6 luni (pacienți netratați anterior = 6,5 luni și pacienți tratați anterior = 94,3 luni). În rândul pacienților tratați anterior, numărul median al tratamentelor anterioare a fost de 2 (interval: 1-6 tratamente). La momentul inițial, valoarea mediană a IgM serice a fost 3,2 g/dl (interval: 0,6 – 8,3 g/dl), 63% dintre pacienți prezentau anemie (hemoglobină ≤ 11 g/dl sau 6,8 mmol/l), iar mutațiile MYD88 L265P erau prezente la 77% dintre pacienți, absente la 13% dintre pacienți, 9% dintre pacienți nefiind evaluabili pentru depistarea statusului mutațiilor. Supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată de o comisie independentă de evaluare (IRC) a indicat o reducere statistic semnificativă a riscului de deces sau de progresie a bolii în brațul de tratament cu Imbruvica. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1127-CA sunt prezentate în Tabelul 8. Valorile riscului relative legate de SFP pentru pacienții netratați anterior, pacienții tratați anterior și pacienții cu sau fără mutații MYD88 L265P au corespuns riscului relativ aferent SFP din populația ITT.

Tabel nr.8. Rezultatele privind eficacitatea în studiul PCYC-1127-CA

Criteriu final de evaluare	IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Supraviețuire fără progresia bolii ^a		
Număr de evenimente (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	20,3 (13,7, 27,6)
RR (Î 95%)	0,20 (0,11, 0,38)	
TpUT		
Valoarea mediană (Î 95%), luni	Nu a fost atinsă	18,1 (11,1, NE)
RR (Î 95%)	0,1 (0,04, 0,23)	
Cel mai bun răspuns global (%)		
RC	2,7	1,3
RPFB	22,7	4,0
RP	46,7	26,7
RM	20,0	14,7



Rata răspunsului global (RC, RPFb, RP, RM) ^b (%)	92,0	46,7
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+, 36,4+)	24,8 (1,9, 30,3+)
Rata răspunsului (RC, RPFb, RP) ^b (%)	72,0	32,0
Durata mediană a răspunsului global, luni (interval)	Nu a fost atinsă (1,9+, 36,4+)	21,2 (4,6, 25,8)
Rata îmbunătățirii constante a hemoglobinei ^c (%)	73,3	41,3

Îl = interval de încredere; RC = răspuns complet; RR = risc relativ; RM = răspuns minor; NE = nu poate fi estimat; RP = răspuns parțial; R=Rituximab; TpUT = timpul până la următorul tratament; RPFb = răspuns parțial foarte bun; ^a Evaluată de IRC; ^b Valoarea p asociată cu rata răspunsului a fost <0,0001.

Definită ca o creștere ≥ 2 g/dl peste valoarea inițială indiferent care a fost aceasta sau o creștere până la >11 g/dl cu o îmbunătățire $\geq 0,5$ g/dl dacă valoarea inițială a fost ≤ 11 g/dl. Timpul median de urmărire în cadrul studiului = 26,5 luni.

Au fost observate reacții legate de perfuzie de grad 3 sau 4 la 1% dintre pacienții tratați cu Imbruvica+rituximab și la 16% dintre pacienții tratați cu placebo+rituximab. Reacția de exacerbare tumorală sub forma creșterii IgM a apărut la 8,0% dintre subiecții din grupul tratat cu IMBRUVICA+rituximab și la 46,7% dintre subiecții din brațul tratat cu placebo+rituximab. Studiul PCYC-1127-CA a inclus un grup separat de monoterapie, care a cuprins 31 de pacienți cu MW tratată anterior, la care terapia cu rituximab a eșuat anterior și cărora li s-a administrat Imbruvica în monoterapie. Vârsta mediană a fost de 67 (interval: 47 - 90 de ani). Optzeci și unu la sută dintre pacienți au avut un status al performanței ECOG 0 sau 1, iar 19% au avut un status al performanței ECOG 2 la momentul inițial. Numărul median de tratamente anterioare a fost 4 (interval: 1 - 7 tratamente). Rata răspunsului conform evaluării de către IRC observată în brațul tratat în monoterapie a fost 71% (RC 0%, RPFb 29%, RP 42%). Rata globală a răspunsului conform evaluării de către IRC observată în grupul tratat în monoterapie a fost 87% (RC 0%, RPFb 29%, RP 42%, RM 16%), cu un timp median al urmăririi în cadrul studiului de 34 de luni (interval: 8,6+ - 37,7 luni), durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă.

2.2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Ibrutinibum, *indicat ca monoterapie sau în asociere cu Rituximab sau Obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior*, este compensat în 28 de țări din UE.

3.CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020, medicamentul cu DCI Ibrutinibum cu indicația „*ca monoterapie sau în asociere cu rituximab sau obinutuzumab în tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratați anterior*” întrunește criteriile de adăugare 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.

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere a DCI Ibrutinibum cu adăugarea unei noi asocieri în cadrul liniei I de tratament.

Raport finalizat la data de: 13.09.2021

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

