DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 126, cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

I. Indicatii:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

II. Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
    a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like.**
    b. tratament de linia a 2-a si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
    a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
    b. chimiorezistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
    c. care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
    a. netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie
    b. pacienți adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
    a. tratament de linia 1, a 2-a si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
    a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
    b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic şi imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) şi forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel şi diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum şi alte cauze de adenopatii.
  * De retinut, diagnosticul histopatologic şi imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examenele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului şi stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

III. Tratament:

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

   a. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
   b. 375 mg/m^2 – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m^2/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC:

   a. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat de
      - 500 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)

      sau

b. asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa 1600 mg in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
c. in asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) și a primit doza zilnica recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m^2 administrare intravenoasa in ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata in ziua 1 a ciclurilor 2 – 6 de o doza de 500 mg/m^2 administrare intravenoasa rituximabul se opreste dupa ciclul 6.
Venetoclax trebuie administrat in doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni incepand din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, pana la progresia bolii sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

D. Tratament de mentinere:

a. 375 mg/m^2 administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Intreruperea tratamentului:

a. progresia bolii sub tratament şi pierderea beneficiului clinic

b. toxicitate inacceptabila

c. reactivare hepatita B

d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive

e. infectii severe, active.

V. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz.