

DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

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

(original și biosimilar)

I. Indicații:

1. Limfom non-Hodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatică cronică 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, în asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
 - b. tratament de linia a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
 - b. chimioresistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
 - a. netratată anterior sau recăzută, în 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 și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
5. Terapie de menținere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducție
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție

Criterii de excludere:

1. Infecții severe, active
2. Hepatită cronică VHB+ active
3. Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de soarece sau la excipienții din compoziția produsului.
4. Pacienți sever imunocompromiși.

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 și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.
* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examelele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și 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:

- 375 mg/m² – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
- 375 mg/m² – 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/m²/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC:

- asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu, urmat de
 - 500 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)sau
- asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² 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. în 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 zilnică recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/m² administrare intravenoasă în ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmată în ziua 1 a ciclurilor 2 – 6 de o doză de 500 mg/m² administrare intravenoasă rituximabul se oprește după ciclul 6.

Venetoclax trebuie administrat în doză de 400 mg o dată/zi timp de maxim 24 luni începând din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

D. Tratament de menținere:

- a. 375 mg/m² administrare intravenoasă la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)
- b. 1400 mg (doză fixă) administrare subcutanată, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicații) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicații)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologică
- Pacienții trebuie monitorizați la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unor preexistente) pentru depistarea timpurie a instalării leucoencefalopatiei multifocale progresive; dacă se depistează astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afecțiuni tratamentul se întrerupe definitiv sau până la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atentă cardiologică la pacienții cu istoric de boală cardiacă sau chimioterapie cardiotoxică
- Monitorizare hepatică – risc de reactivare a hepatitei VHB+

IV. Întreruperea tratamentului:

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabilă
- c. reactivare hepatită B
- d. apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive
- e. infecții severe, active.

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