”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

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

- Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL) cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.
- Acalabrutinibum în asociere cu Venetoclax* cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (small lymphocytic lymphoma – SLL) netratate anterior

2. Limfomul cu celule de manta (LCM):

- Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)
- Acalabrutinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) revidivat sau refractar netratați anterior cu un inhibitor al Tirozin Kinazei Bruton (TKB).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*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 pacientii fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină**.
  - în asociere cu Venetoclax*
  - în asociere cu Venetoclax și obinutuzumab*

** pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu Acalabrutinibum in monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab, pot beneficia de combinația cu Venetoclax cu sau fără obinutuzumab dacă se consideră necesar, conform modului de administrare din RCP și asocierea se face începând cu luna a 3a de tratament cu Acalabrutinibum.*

*** inclusiv pacienti cu status IGHV nemutat*

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

2. Pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu limfom cu celule de manta (LCM):
- ca tratament de primă linie:
  - Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)
- ca tratament în linii subsecvente – în monoterapie la pacienți care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior, în cazul pacienților netratați anterior cu un inhibitor al TKB

III. CRITERII DE EXCLUDERE
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi;
- sarcină[1] ;
- alăptarea;
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C.

[1]*Criteriu relativ de excludere, doar dupa o analiza atenta beneficiu-risc; Acalabrutinibum nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutininb*

IV. TRATAMENT:
Forma de prezentare
Comprimate filmate, concentrație 100 mg

Doze
Doza de Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de Acalabrutinibum de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).
Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (SLL)

Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab
Tratamentul cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab: Acalabrutinibum 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 apariţia toxicităţii 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 şi 2 (100 mg în ziua 1 şi 900 mg în ziua 2), 8 şi 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.

Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab
Tratamentul cu Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab se administreaza până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).
Acalabrutinibum trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.
Atunci când Acalabrutinibum este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

Limfom cu celule de manta (LCM)

Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab
Acalabrutinibum se administrează în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m2 se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m2, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m2 în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Acalabrutinibum în monoterapie
Tratamentul cu acalabrutinibum în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile

Mod de administrare
Acalabrutinibum este indicat pentru administrare orală.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi, cu apă, la aproximativ acelaşi moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor
- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance al creatininei < 30ml/min) se va administra Acalabrutinibum numai dacă beneficiile tratamentul depăşesc riscurile şi aceşti pacienţi trebuie monitorizați cu atenţie pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

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

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

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 Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.
	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg o dată pe zi.
	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinibum.

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

Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacţiilor adverse de grad ≥ 3* la pacienţii trataţi cu acalabrutinibum în asociere cu bendamustină şi rituximab

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină†	Modificarea dozei de acalabrutinibum
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4‡: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum. Se va întrerupe definitiv administrarea a acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4§ sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Toxicitate nonhematologică	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a

de grad 3 sau mai mare	toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m2. Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea acalabrutinibum în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse).¶ Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a treia apariție a reacției 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.*

†În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

‡Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieloizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină. §Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

¶ Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru ≥ 4 săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Acalabrutinibum.

Particularităţi:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după iniţierea tratamentului, la unii dintre pacienţii cu LLC trataţi cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - nu trebuie administraţi concomitent cu Acalabrutinibum;
- În cazul unei intervenţii chirurgicale, trebuie analizate beneficiile şi riscurile întreruperii tratamentului cu Acalabrutinibum timp de cel puţin 3 zile înainte şi după intervenţie;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
  - testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
  - la pacienţii 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 şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi 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 pacienţii care dezvoltă fibrilaţie atrială în timpul tratamentului cu Acalabrutinibum,

trebuie luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecţiuni tromboembolice. La pacienţii cu risc înalt de afecţiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulante şi trebuie luate în considerare alte opţiuni terapeutice decât Acalabrutinibum.

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

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

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră şi 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

Eficienţa tratamentului cu Acalabrutinibum în LLC şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

- criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei, şi
- clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Acalabrutinibum se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină[2].

[2] Dupa o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală)."