

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 385, cod (L01EL03): DCI ZANUBRUTINIBUM

I. Definiția afecțiunii:

1. Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma* – SLL)

Zanubrutinibum ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) (**incluare necondiționată**).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 161 (conform clasificării internaționale a bolilor revizuită la 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Macroglobulinemie Waldenström (MW)

Zanubrutinibum ca monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu macroglobulinemie Waldenström (MW) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară sau în tratamentul de primă linie pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie (**face obiectul unui contract cost volum**).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 159 (conform clasificării internaționale a bolilor revizuită la 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratament:

Indicația 1 - LLC:

1. Pacienți adulți (≥18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / limfom limfocitic cu celulă mică (SLL) – în monoterapie:

- **ca tratament de primă linie:**
 - **la pacienții fără deleții/fără mutații**, care nu sunt eligibili pentru regimuri de **chimio-imunoterapie** pe bază de fludarabină, ciclofosfamidă și rituximab (FCR), inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat;
 - **la pacienții care prezintă deleții/mutații**, indiferent de statusul mutațional IGHV, care nu au fost tratați anterior
- **la pacienți cu LLC/SLL recidivant sau refractar, după cel puțin o linie anterioară de tratament**, inclusiv la pacienți cu intoleranță la inhibitori BTK

Indicația 2 - MW:

1. Pacienți adulți (≥18 ani) cu macroglobulinemie Waldenström (MW):

- **recidivantă sau refractară**, după cel puțin o linie anterioară de tratament sistemic;
- **netratată anterior**, care **nu sunt eligibili pentru chimioterapie sau chimio-imunoterapie**

Diagnosticul și indicația de inițiere a tratamentului trebuie stabilite **conform criteriilor International Workshop on Waldenström’s Macroglobulinemia (IWWM)**, iar pacienții trebuie să prezinte **boală măsurabilă (IgM seric >0,5 g/dl)**.

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- alăptare

IV. Tratament:

Forma de prezentare - Capsule, concentrație zanubrutinibum 80 mg

Doze

Doza zilnică totală recomandată de zanubrutinibum este de 320 mg pentru ambele indicații. Doza zilnică poate fi luată fie o dată

pe zi (patru capsule de 80 mg), fie divizată în două doze de 160 mg de două ori pe zi (două capsule de 80 mg).

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Tratamentul cu zanubrutinibum a trebuie continuat până la progresia bolii sau atingerea toxicității inacceptabile.

Mod de administrare

Zanubrutinibum se administrează oral.

Capsulele se administrează oral, cu sau fără alimente, și trebuie înghițite întregi.

Ajustarea dozelor

- Nu sunt necesare ajustări specifice ale dozei pentru pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani).
- Nu se recomandă modificarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată ($\text{CrCl} \geq 30$ ml/minut, estimat prin formula Cockcroft-Gault). Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal (BRST) (n=12) sunt limitate. Pacienții cu insuficiență renală severă ($\text{CrCl} < 30$ ml/minut) sau dializați trebuie monitorizați pentru depistarea eventualelor reacții adverse.
- Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Doza recomandată de zanubrutinibum pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) este de 80 mg de două ori pe zi, pe cale orală.

Modificările recomandate ale dozei de zanubrutinibum în cazul apariției unor reacții adverse de gradul 3 sau mai mare sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate ale dozei în caz de reacții adverse

Reacție adversă	Manifestarea reacției adverse	Modificarea dozei (doza inițială: 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi)
Toxicitate non-hematologică de grad ≥ 3 Neutropenie febrilă de gradul ≥ 3	Prima	Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 320 mg o dată pe zi sau 160 mg de două ori pe zi
Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie semnificativă Neutropenie de gradul 4 (durată > 10 zile)	A doua	Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 160 mg o

consecutive) Trombocitopenie de gradul 4 (durată > 10 zile consecutive)		dată pe zi sau 80 mg de două ori pe zi
	A treia	Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum După remiterea toxicității la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial: Se va relua administrarea la o doză de 80 mg o dată pe zi
	A patra	Se va întrerupe administrarea Zanubrutinibum

Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar acești pacienți trebuie să ia Zanubrutinibum în continuare.

Particularități:

- În primele câteva săptămâni de tratament, analizele de laborator pot indica limfocitoză; acest lucru este de așteptat și poate dura câteva luni.
- Limfocitoza asimptomatică nu trebuie considerată ca fiind o reacție adversă, iar acești pacienți trebuie să ia Zanubrutinibum în continuare.
- Această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- În cazul intervențiilor chirurgicale sau al procedurilor invazive, se poate lua în considerare **întreruperea temporară a tratamentului cu zanubrutinibum cu 3–7 zile înainte și după intervenție**, în funcție de tipul procedurii și de riscul individual de sângerare.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K nu trebuie să se administreze concomitent cu zanubrutinibum.
- În timpul tratamentului pot apărea infecții bacteriene, virale sau fungice, inclusiv infecții oportuniste. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție și tratați conform practicii clinice standard.
- Înainte de începerea tratamentului cu zanubrutinibum:
 - Se stabilește statusul VHB al pacientului (testare pentru infecție VHB);
 - La pacienții cu serologie VHB pozitivă, decizia de inițiere a tratamentului se ia împreună cu medic cu specializarea gastroenterologie sau boli infecțioase;
 - Purtătorii de VHB sunt monitorizați atent pe toată durata tratamentului pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active
- În timpul tratamentului cu zanubrutinibum au apărut fibrilație atrială și flutter atrial, în special la pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și vârstnici (≥ 65 de ani). Semnele și simptomele de fibrilație atrială și flutter atrial trebuie monitorizate și tratate corespunzător.
- Se recomandă monitorizarea pacienților pentru detectarea timpurie a cancerelor cutanate și consilierea acestora privind protecția solară
- Se recomandă evitarea administrării concomitente a sunătorii, deoarece aceasta poate reduce imprevizibil concentrațiile plasmatice de zanubrutinibum
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție foarte eficientă cât timp iau zanubrutinibum și timp de cel puțin o lună după tratament
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Zanubrutinibum

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici):

- **Monitorizarea hemoleucogramei complete**, având în vedere riscul apariției citopeniilor, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie.
- **Evaluarea funcției hepatice și renale**, conform indicației clinice.
- **Monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție**, inclusiv infecții oportuniste.
- **Monitorizarea pacienților pentru apariția manifestărilor hemoragice**.
- **Evaluarea dermatologică**, în vederea depistării precoce a cancerelor cutanate non-melanom.

VII. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament:

Leucemie limfocitară cronică (LLC)

Eficiența tratamentului cu zanubrutinibum la pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) se evaluează conform criteriilor IWCLL (International Workshop on CLL), având în vedere reducerea limfocitozei din sângele periferic și măduva osoasă, corectarea citopeniilor (anemie, trombocitopenie), precum și reducerea adenopatiilor și organomegaliilor și ameliorarea simptomelor clinice.

Macroglobulinemie Waldenström (MW)

Eficiența tratamentului cu zanubrutinibum la pacienții cu macroglobulinemie Waldenström se evaluează conform criteriilor IWWM (International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia), având în vedere reducerea nivelului seric al IgM monoclonal, ameliorarea citopeniilor, reducerea adenopatiilor și organomegaliilor, precum și ameliorarea manifestărilor clinice asociate bolii.

Răspunsul terapeutic în macroglobulinemia Waldenström poate fi clasificat, conform criteriilor **IWWM**, după cum urmează:

- CR (răspuns complet): dispariția IgM monoclonal, normalizarea măduvei osoase și dispariția manifestărilor clinice ale bolii;
- VGPR (very good partial response): reducerea nivelului seric al IgM cu $\geq 90\%$;
- PR (partial response): reducerea nivelului seric al IgM cu $\geq 50\%$;
- MR (minor response): reducerea nivelului seric al IgM cu 25–49%.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

Tratamentul cu zanubrutinibum se întrerupe în următoarele situații:

- Progresia bolii sub tratament, cu pierderea beneficiului clinic;
- Apariția unei toxicități inacceptabile sau persistența acesteia după două reduceri succesive de doză

IX. Prescriptori:

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

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