”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175, cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- Limfom non-hodkin cu celule de manta (LCM) netratat anterior
- 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

– pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
  - ca tratament de primă linie – Ibrutinibum în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax*)
  - pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - Ibrutinibum în monoterapie sau în în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR)
  - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit

– pacienti adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) netratat anerior care pot fi eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).
  - Ibrutinibum în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (Ibrutinibum + R-CHOP), alternând cu R-DHAP (sau R-DHAOx) fără Ibrutinibum, urmat de Ibrutinibum în monoterapie

– pacienţi adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior – Ibrutinibum în monoterapie

- pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
  - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, Ibrutinibum în monoterapie.
  - cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară – Ibrutinibum în monoterapie
  - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

*) pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu Ibrutinibum in monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax daca se considera necesar conform modului de administrare din RCP)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- sarcină
- insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentratie 140 mg, 280 mg, 420 mg si 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de Ibrutinibum 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 recăzut și refractar - doza de Ibrutinibum recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM netratat anerior doza recomandată este de 560 mg Ibrutinibum (patru capsule) o dată pe zi conform tabelului de mai jos:

Tratament	Număr ciclu	Tratament	IBRUTINIBUM
Partea I*	1,3,5	IBRUTINIBUM în asociere cu R-CHOP§	În zilele 1-19
	2,4,6	R-DHAP#§	Fără IBRUTINIBUM
Partea a IIa±		IBRUTINIBUM	Zilnic, timp de 24 de luni

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon;
R-DHAP = rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină
* 6 cicluri; fiecare ciclu cuprinde 21 de zile.
§ Pentru informații privind dozele de medicament, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al fiecărui medicament.
# Interschimbabil cu R-DHAOx (rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină)§
± Tratamentul trebuie început după revenirea la normal a valorilor hemoleucogramei efectuate din sânge periferic. Se poate asocia rituximab conform recomandărilor ghidurilor naționale de tratament.

- Pentru MW doza de Ibrutinibum 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 LCM netratat anterior**
  - **R-CHOP -**rituximab în doză de 375 mg/m2 în ziua 0 sau 1, ciclofosfamidă în doză de 750 mg/m2 în ziua 1, doxorubicină în doză de 50 mg/m2 în ziua 1, vincristină în doză de 1,4 mg/m2 până la o doză maximă de 2 mg în ziua 1 și prednison în doză de 100 mg în zilele 1-5
  - **R-DHAP** (rituximab în doză de 375 mg/m2 în ziua 0 sau 1, dexametazonă în doză de 40 mg în zilele 1-4, Ara-C în doză de 2 g/m2 de două ori pe zi, la 12 ore, în ziua 2, cisplatină în doză de 100 mg/m2 (alternativ, oxaliplatină în doză de 130 mg/m²) în ziua 1 și G-CSF 5 µg/kg din ziua 6 până la normalizarea numărului de leucocite (WBC))
- **Pentru tratamentul asociat cu R in LLC prima linie**
  - Rituximab 50 mg/m2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m2 IV,ziua1, ciclurile 3-7
- **Pentru tratamentul asociat cu R in MW**
  - Rituximab 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**) la un interval de 3 luni
- **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)

- **Pentru tratamentul asociat cu venetoclax**
  - În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, Ibrutinibum trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de Ibrutinibum plus venetoclax.
  - Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic

În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax şi au trecut mai puţin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi. În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă şi trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare. Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

În cazul utilizării Ibrutinibum în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca acesta să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeași zi

Mod de administrare
Ibrutinibum trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeasi ora in fiecare zi. Capsulele se inghit intregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Contraindicaţii
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
- Sarcină
- La pacienţii trataţi cu Ibrutinibum este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare
- La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei

Ajustarea dozelor
- Terapia cu Ibrutinibum trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz detoxicități non-hematologice de grad ≥ 3, în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu Ibrutinibum la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficiență cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic

	A treia	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	
Aritmii cardiace de grad 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic*	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic*
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de grad 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	

* Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4 Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră Toxicități hematologice de grad 4	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 IBRUTINIBUM	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM

* La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Daca toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

- pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei
- insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) Ibrutinibum se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child-Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea Ibrutinibum la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.
- Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de Ibrutinibum la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare.Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

Interacţiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acţiunea Ibrutinibum şi trebuiesc evitate.
  Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a Ibrutinibum (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

- În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.

- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a Ibrutinibum. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu Ibrutinibum cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

Perioada de tratament.
Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

Se recomanda monitorizarea atenta pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologica (febra şi infectii, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologica.

Se recomanda monitorizarea hemogramei, functiei hepatice, renale, electrolitilor, EKG; efectuarea initial si apoi monitorizare periodica sau la aprecierea medicului.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia febrei, neutropeniei si infectiilor si trebuie instituita terapia antiinfectioasa adecvata, dupa caz.

La pacientii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arteriala, infectii acute si antecedente de fibrilatie atriala se recomanda monitorizarea clinica periodica a pacientilor pentru fibrilatie atriala. Pacientii care dezvolta simptome de aritmii sau dispnee nou instalata trebuie evaluati clinic si EKG.

Se recomanda monitorizarea cu atentie a pacientilor care prezinta volum tumoral crescut inainte de tratament si luarea masurilor corespunzatoare pentru sindromul de liza tumorala.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficienţa tratamentului cu Ibrutinibum în LLC sau SLL şi 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: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi
  - clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.

- Eficienţa tratamentului cu Ibrutinibum în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Ibrutinibum 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;
- când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea Ibrutinibum;
- sarcină.

Nota: Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie intrerupt până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

Particularităţi:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC / SLL trataţi cu Ibrutinibum, 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.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu Ibrutinibum (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:

- Ibrutinibum NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu Ibrutinibum. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E
- Tratamentul cu Ibrutinibum trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi post-operator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Ibrutinibum.
- În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu Ibrutinibum şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu Ibrutinibum şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru Ibrutinibum nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la Ibrutinibum.

- La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea Ibrutinibum trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu Ibrutinibum femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ibrutinibum
- 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.
- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei. Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

IX. PRESCRIPTORI

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală).
Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”