DCI: FLUDARABINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 208, cod (L048C): DCI FLUDARABINUM

I. Definiţia afecţiunii

Leucemia limfatică cronică cu celule B este o boală primitivă a ţesutului limfatic caracterizată prin proliferarea malignă şi acumularea unei clone de limfocite mici, imunologic incompetente.

Prevalenţa bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an[2]). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienţi afectaţi cu vârsta sub 50 de ani[3]) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creştere îngrijorătoare a raportului de pacienţi tineri afectaţi, cu aproape o treime din pacienţii cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani[1]).

II. Stadializarea afecţiunii

Supravieţuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 şi > 10 ani în funcţie de stadiul iniţial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet şi Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare şi prognostic LLC

		Frecvenţă (%)	Supravieţuire medie
Stadializare Binet:			
A		63	>10 ani
B		30	5 ani
C		7	1,53 ani
Stadializare Rai:			
0	Scăzut	30	>10 ani
I	Intermediar	60	7 ani
II			
III	Înalt	10	1,5 ani
IV			

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)

Fludarabina este utilizată, în monoterapie sau asociere, pentru:

- tratamentul iniţial al LLC sau
- la pacienţii cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puţin un agent alkilant.
- tratamentul limfoamelor non-Hodgkin de grad inferior (Lg-NHL).
- tratamentul leucemiei acute mieloblastice, alături de G-CSF, Citarabine, Prednisolon, Idarubicin (protocol FLAG).

Tratamentul de primă linie:

- **LLC (Leucemia limfocitară cronică):**
  - În monoterapie sau combinaţii cu ciclofosfamida
  - Pentru obţinerea unor rate de remisie înalte şi de calitate superioară la combinaţia FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
  - La pacienţii cu comorbidităţi care pot limita opţiunile terapeutice (particular, insuficienţă renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
- **LNH-lg (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
  - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
  - În combinaţii cu Rituximab (RFCM) la pacienţii cu LNH-lg stadiile III - IV, pentru obţinerea remisiunii complete şi a unei lungi perioade fără progresia bolii
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

- **LLC:**
  - Se poate repeta tratamentul iniţial la pacienţii care au recăzut după > 12 luni de la terapia anterioară
  - La pacienţii refractari sau care recad după terapii care conţin Fludarabină se recomandă combinaţii care conţin Fludarabină (FC, FCM) ± anticorpi monoclonali (FA)
- **LNH-lg:**
  - La pacienţii cu NHL-lg care nu au răspuns, sau care au progresat în timpul sau după administrarea schemei terapeutice standard cu cel puţin un agent alkilant.
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

IV. Tratament (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament)

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m^2 administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m^2 administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiţii speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidităţi severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienţii cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obţine, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienţii cu LNH-lg, fludarabina se administrează până la obţinerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parţială). După obţinerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie

luate în considerare încă două cicluri de tratament. În studiile clinice, majoritatea pacienţilor au primit 8 cicluri de tratament.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică şi ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienţii cu remisiune completă hematologică)[1]).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacţii adverse:**
  - hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienţii produsului
- **Comorbidităţi**
  - la pacienţi cu insuficienţă renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
  - anemie hemolitică decompensată
- **Non-responder**
  - Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiţii)

- Monoterapie sau asociere la pacienţii care au suferit recăderea bolii după tratamentul anterior cu excepţia pacienţilor:
  - la care durata răspunsului după terapia cu fludarabină este mai mică de 6 luni
    sau
  - la care terapia cu fludarabină reprezintă o contraindicaţie (se utilizează terapia pe bază de alemtuzumab).

VIII. PRESCRIPTORI

Iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie sau oncologie medicală, după caz. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi doar pentru formele cu administrare orală