

DCI OBINUTUZUMAB

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 145, cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicația terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.
2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu **limfom folicular (LF)** care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.
3. Obinutuzumab administrat în asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab la pacienții care obțin un răspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacienților cu **limfom folicular în formă avansată**, netratați anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranță la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.
- pacienții cu limfom folicular în formă avansată (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netratați anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

A. Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- **Ciclul 1 de tratament** - acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1:
 - în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
 - dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
 - dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.
 - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 15 - doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienți cu limfom folicular în formă avansată, netratați anterior - în combinație cu chimioterapie

- **Inducție:**
 - 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,
 - 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)
 - **Mentținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab în combinație cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)**
 - Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
 - Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:
 - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
- **Terapie de mentținere**
 - Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează (în funcție de care survine primul).

b. Pacienți cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

• **Inducție:**

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinație cu bendamustina
- **Mentținere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

• **Terapie de inducție**

- Ciclu 1 de tratament - aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - o Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
 - o Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
 - o Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
 - o Ziua 1 - doză completă (1000 mg).
- Bendamustina se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1 - 6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m²/zi

• **Terapie de mentținere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9/l$] și/sau insuficiență renală [$Cl_{cr} < 70 \text{ ml/min}$] au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- a. hidratare corespunzătoare
- b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau
- c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază) începând cu 12 - 24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

• **Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral - cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

• **Ziua 2, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v. - cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral - cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/paracetamol)
- antihistaminic - cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară
- biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

Periodic:

- hemoleucograma cu formulă leucocitară
- biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- ionograma: potasiu seric
- reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)
- evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

- lipsă de răspuns sau intoleranță

VII. Prescriptori: Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.