

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
- 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

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
 - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax^{*)}
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie sau în asociere cu bendamustina și rituximab (BR)
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
 - căroră li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - 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 și dozări)

^{*)} pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu ibrutinib în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax dacă se considera necesar conform modului de administrare din RCP)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib 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 doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru MW doza de ibrutinib 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 asociat cu R în 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, ziua 1, ciclurile 3-7

- **Pentru tratamentul asociat cu R în 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, ibrutinib trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de ibrutinib 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 și au trecut mai puțin 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 și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare. Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doză, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

În cazul utilizării ibrutinib 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

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași ora în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, 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.**

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină
- La pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin 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 ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz de toxicități 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 ibrutinib 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 IMBRUVICA	
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 IMBRUVICA	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4 Aritmii cardiace de grad 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA	

* 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	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
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră Toxicități hematologice de grad 4	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 IMBRUVICA	se întrerupe tratamentul cu IMBRUVICA

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

- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei

- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depășesc riscurile, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de toxicitate.
- insuficiența hepatică - la pacienții cu funcția hepatică afectată ușor sau moderat (Child-Pugh cls A și B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.
- Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib 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.

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.
Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:
 - În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
 - În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților 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 și periodicitate)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra și infecții, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor, 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.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonară interstitală.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL și 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: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei și
 - clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.
- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și 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 ibrutinib;
- sarcină.

Nota: Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie întrerupt 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.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC / SLL tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.

- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.
- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții 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 și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza inițială 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 electroliților sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere 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 și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

IX. PRESCRIPTORI

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”