

DCI: FLUDARABINUM

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

I. Definiția afecțiunii

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

Prevalența bolii este de aproximativ 70.000 cu circa 10.000 noi cazuri pe an²). Până de curând rapoartele estimau la numai 10 - 15% procentul de pacienți afectați cu vârsta sub 50 de ani³) în timp ce ultimele statistici prezentate ESMO arată o creștere îngrijorătoare a raportului de pacienți tineri afectați, cu aproape o treime din pacienții cu LLC-B având vârsta de sub 55 ani¹).

II. Stadializarea afecțiunii

Supraviețuirea medie din momentul diagnosticului variază între 2 și > 10 ani în funcție de stadiul inițial al bolii. Sunt utilizate două sisteme de stadializare clinică, Binet și Rai (tabel 1):

Tabel 1. Stadializare și prognostic LLC

		Frecvență (%)	Supraviețuire 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 inițial al LLC sau
- la pacienții cu LLC care nu au răspuns sau care au progresat în timpul sau după tratamentul standard cu cel puțin 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 combinații cu ciclofosfamida
 - Pentru obținerea unor rate de remisie înalte și de calitate superioară la combinația FC (Fludara + Ciclofosfamidă) se poate asocia un anticorp monoclonal (Alemtuzumab)
 - La pacienții cu comorbidități care pot limita opțiunile terapeutice (particular, insuficiență renală) se poate administra Fludarabină în doză redusă
- **LNH-Ig (Limfoame non-Hodgkin indolente):**
 - În majoritatea cazurilor, terapie combinată: FC, FM, FCM
 - În combinații cu Rituximab (RFCM) la pacienții cu LNH-Ig stadiile III - IV, pentru obținerea remisiunii complete și a unei lungi perioade fără progresia bolii
- **LAM - protocol FLAG (Leucemie Acută Mieloblastică)**

Tratamentul de a doua linie:

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

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

Conform rezumatului caracteristicilor produsului, doza recomandată este de:

- 25 mg/m² administrată iv, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- 40 mg/m² administrată oral, zilnic timp de 5 zile consecutive, la fiecare 28 de zile.
- În condiții speciale (regimuri terapeutice combinate sau comorbidități severe), fludarabina poate fi utilizată în doză redusă.
- Pentru pacienții cu LLC de obicei cel mai bun răspuns terapeutic se obține, de regulă, după **6 cicluri** de tratament.
- Pentru pacienții cu LNH-Ig, fludarabina se administrează până la obținerea răspunsului terapeutic adecvat (remisiune completă sau parțială). După obținerea răspunsului terapeutic adecvat, trebuie

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

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

- Examen clinic (limfadenopatie, hepato-splenomegalie)

Evaluarea răspunsului include:

- Hemoleucograma
- Radiografie toracică și ecografie abdominală sau CT
- Biopsie medulară (numai la pacienții cu remisiune completă hematologică)¹).

VI. Criterii de excludere din tratament:

- **Reacții adverse:**
 - hipersensibilitate la fludarabină sau la oricare din excipienții produsului
- **Comorbidități**
 - la pacienți cu insuficiență renală cu un clearance al creatininei < 30 ml/min
 - anemie hemolitică decompensată
- **Non-responder**
 - Progresia bolii

VII. Reluare tratament (condiții)

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

VIII. PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitățile 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 desemnați doar pentru formele cu administrare orală