


|   |  |                          |  |
|---|--|--------------------------|--|
| E | Campo obbligatorio ai fini dell'eleggibilità | IMBRUVICA (ibrutinib)    |  |
| O | Campo obbligatorio                           | Linfoma Mantellare (MCL) |  |


  
 AIFA
   
 AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

**IMBRUVICA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con Linfoma Mantellare (MCL) recidivato o refrattario.**

### 1- Scheda Registrazione paziente (RP)

|   |     |     |                         |
|---|-----|-----|-------------------------|
| E | Età | ... | se <18 aa <b>blocca</b> |
|---|-----|-----|-------------------------|

### 2- Scheda Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)

| Caratteristiche della malattia |  |                |               |
|--------------------------------|--|----------------|---------------|
| O                              | Data della prima diagnosi di Linfoma Mantellare (MCL)  | mese/anno      |               |
|                                |  | 1              |               |
| O                              | Stadio alla diagnosi   | 2              |               |
|                                |  | 3              |               |
|                                |  | 4              |               |
| O                              | Presenza di malattia extranodale alla diagnosi   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| O                              | Se Si alla domanda precedente, Specificare la sede   |                | testo libero  |
| O                              | Presenza di malattia bulky alla diagnosi   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| O                              | Diagnosi istologica di MCL con positività immunoistochimica per ciclina D1   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
|                                |  | Non effettuata |               |
| O                              | Se alla domanda precedente risposto No o Non effettuata, Analisi citogenetica FISH positiva per t(11;14)?  | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
|                                |  | Non effettuata |               |
| E                              | Se alla domanda precedente risposto No o Non effettuata, Il fenotipo è compatibile con diagnosi di MCL (CD5+; FMC7+; CD43+, CD23-/++; CD20+; BCL-2+; Ig di superficie con restrizione clonale) e sono state escluse altre malattie linfoproliferative? | Si             |               |
|                                |  | No             | <b>blocca</b> |
|                                |  | Non effettuata | <b>blocca</b> |
| O                              | Data dell'ultima recidiva  | mese/anno      |               |
|                                |  | 1              |               |
| O                              | Stadio al momento dell'ultima recidiva   | 2              |               |
|                                |  | 3              |               |
|                                |  | 4              |               |
| O                              | Presenza di malattia extranodale al momento della recidiva   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| O                              | Se Si alla domanda precedente, Specificare la sede   |                | testo libero  |
| O                              | Presenza di malattia bulky al momento dell'ultima recidiva   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| O                              | Presenza di coinvolgimento del sistema nervoso centrale al momento dell'ultima recidiva  | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| O                              | Linfocitosi ≥5000/μL al momento dell'ultima recidiva   | Si             |               |
|                                |  | No             |               |
| Trattamenti precedenti         |  |                |               |
| E                              | Precedenti trattamenti?  | Si             |               |
|                                |  | No             | <b>blocca</b> |
| E                              | Linee di terapia sistemiche già effettuate   | 1              |               |
|                                |  | 2              |               |
|                                |  | 3              |               |
|                                |  | 4              |               |
|                                |  | 5              |               |
|                                |  | ≥6             |               |

*Per ciascuna linea di trattamento precedente indicare i farmaci o il regime impiegato. Questa finestra e la successiva devono essere*

|                       |                        |   |              |
|-----------------------|------------------------|---|--------------|
| O                     | Precedenti trattamenti | R-CHOP o regimi derivati  |              |
|                       |                        | Hyper-CVAD +/- R  |              |
|                       |                        | Immunochimioterapia seguita da Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche Autologhe (ASCT) |              |
|                       |                        | Altri regimi chemioterapici contenenti citarabina +/- rituximab                             |              |
|                       |                        | Rituximab in monoterapia  |              |
|                       |                        | Bendamustina +/- rituximab  |              |
|                       |                        | Regimi contenenti fludarabina +/- rituximab   |              |
|                       |                        | VcR-CAP (bortezomib + R-CAP)  |              |
|                       |                        | Altri regimi terapeutici contenenti bortezomib +/- rituximab                                |              |
|                       |                        | Cladribina +/- rituximab  |              |
|                       |                        | Regimi contenenti lenalidomide +/- rituximab  |              |
|                       |                        | Altro   |              |
| Se Altro specificare: |                        | ...   | Testo libero |

|   |   |                                   |                 |
|---|---|-----------------------------------|-----------------|
| O   | Durata della risposta all'ultima terapia  | Malattia refrattaria              |                 |
|   |   | <6 mesi                           |                 |
|   |   | 6-12 mesi                         |                 |
|   |   | >12 mesi                          |                 |
| Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità |   |                                   |                 |
| O   | Funzionalità renale   | Normale                           |                 |
|   |   | Compromessa                       |                 |
| O   | Se <i>compromessa</i> , indicare il grado di compromissione renale (paragrafo 4.2 RCP)  | lieve                             |                 |
|   |   | moderata                          |                 |
|   |   | grave                             |                 |
| O   | Funzionalità epatica  | normale                           |                 |
|   |   | compromessa                       |                 |
| E   | Se <i>compromessa</i> , indicare il grado di compromissione epatica (paragrafo 4.2 RCP)   | lieve (classe A di Child Pugh)    |                 |
|   |   | moderata (classe B di Child Pugh) |                 |
|   |   | grave (classe C di Child Pugh)    |                 |
|   |   |                                   |                 |
| O   | Anamnesi positiva per pre-esistente cardiopatia grave   | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
| O   | Anamnesi positiva per Fibrillazione Atriale/Flutter Atriale pregresso o attivo (paragrafo 4.4 RCP)                                      | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
| E   | Uso concomitante di preparati contenenti erba di San Giovanni (paragrafo 4.3 RCP)   | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
| O   | Uso concomitante di farmaci inibitori/induttori potenti o moderati di CYP3A4 (paragrafi 4.4 e 4.5 RCP)                                  | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
| O   | Uso concomitante di anticoagulanti sistemici (paragrafo 4.4 RCP)  | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
|   |   |                                   |                 |
| O   | Paziente già in trattamento con ibrutinib secondo le indicazioni approvate EMA e i criteri di monitoraggio richiesti dalla scheda AIFA? | Si                                |                 |
|   |   | No                                |                 |
| O   | Se SI, indicare la data inizio trattamento  | .././....                         |                 |
| O   | Se SI, indicare il numero delle somministrazioni (RF)   | ...                               | 1 RF= 30 giorni |

| 3- Scheda Richiesta Farmaco (RF)   |  |                                       |                           |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------|
| <p>Dose raccomandata di Ibrutinib nel Linfoma Mantellare: 560 mg/die (<del>4-cpr</del>). Riduzioni di dose in caso di tossicità: 1° livello di riduzione=420 mg/die (<del>3-cpr</del>), 2° livello di riduzione =280 mg/die (<del>2-cpr</del>) (vd RCP).</p> <p>La co-somministrazione di inibitori potenti o moderati di CYP3A4 con IMBRUVICA può portare ad un aumento dell'esposizione ad ibrutinib e di conseguenza ad un maggiore rischio di tossicità. Al contrario, la co-somministrazione di induttori di CYP3A4 può portare ad una ridotta esposizione ad IMBRUVICA e di conseguenza ad un rischio di perdita di efficacia. Pertanto, l'uso concomitante di IMBRUVICA con inibitori/induttori potenti o moderati di CYP3A4 deve essere evitato quando possibile e la co-somministrazione deve essere presa in considerazione solo quando i benefici potenziali sono chiaramente maggiori dei rischi potenziali. Se deve essere utilizzato un inibitore di CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare segni di tossicità di IMBRUVICA (vedere paragrafi 4.2 e 4.5 del RCP). Se deve essere utilizzato un induttore di CYP3A4, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare i segni di perdita di efficacia di IMBRUVICA.</p> <p>La durata di una somministrazione è di 30 gg</p> |  | testo fisso                           |                           |
| <input type="radio"/>  | Data richiesta farmaco   | .././....                             |                           |
| <input type="radio"/>  | Posologia (mg/die)   | 560 ( <del>4-cpr</del> )              | dose raccomandata         |
|  |  | 420 ( <del>3-cpr</del> )              | 1° livello riduzione dose |
|  |  | 280 ( <del>2-cpr</del> )              | 2° livello riduzione dose |
|  |  | 140 ( <del>1-cpr</del> )              |                           |
| <input type="radio"/>  | N° di somministrazioni per la richiesta farmaco (1 RF= 30 gg)                | 1                                     | combobox                  |
|  |  | 2                                     |                           |
|  |  | 3                                     |                           |
| <input type="radio"/>  | Ci sono state reazioni avverse al medicinale nel ciclo precedente?           | Si                                    | link RNFV; da RF2 in poi  |
|  |  | No                                    |                           |
| 4- Scheda Dispensazione Farmaco (DF)   |  |                                       |                           |
| <input type="radio"/>  | Data Dispensazione Farmaco   | .././....                             |                           |
|  | Lista AIC  | Numero di confezioni/ partizionamento |                           |
| <input type="radio"/>  | 043693011/E: 140 mg- capsule rigide- uso orale- flacone da 90 capsule        |                                       |                           |
|  | 043693023/E: 140 mg- capsule rigide- uso orale- flacone da 120 capsule       |                                       |                           |
|  | 043693062/E: 560 mg - cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr |                                       |                           |
|  | 043693050/E: 420 mg - cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr |                                       |                           |
|  | 043693086/E: 140 mg - cpr rivestita con film - uso orale - blister da 30 cpr |                                       |                           |

| 5- Scheda Rivalutazione (RV)  |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Per i criteri di risposta fare riferimento a: Cheson BD et al. <i>Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.</i> J Clin Oncol 2014; 32 (27): 3059-68. |   |  | testo fisso  |
| Rivalutazione obbligatoria ogni 3 cicli   |   |  |  |
| <input type="radio"/>   | Data di RV  | .././....  |  |
| <input type="radio"/>   | Numero di somministrazioni ricevute   | ....   | in automatico  |
| E   | Stato di Malattia<br>(fumetto: per le prime 2 RIV un aumento isolato della conta linfocitaria non implica una progressione di malattia) | Risposta Completa (RC)   | PET-TC negativa. TC: linfonodi target ≤1.5 cm; assenza di segni di malattia extranodale; assenza di organomegalie; assenza di nuove lesioni. Altro: assenza di infiltrazione midollare.  |
|   |   | Risposta Parziale (RP)   | PET-TC: riduzione della captazione delle lesioni rispetto al basale. TC: riduzione ≥50% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di almeno 6 linfonodi target e/o lesioni extranodali, regressione delle lesioni non misurabili, riduzione >50% di eventuali organomegalie (p.e. splenomegalia), assenza di nuove lesioni. Altro: riduzione dell'infiltrazione midollare.  |
|   |   | Stabilità di Malattia (SD)   | PET-TC: entità della captazione delle lesioni invariata. TC: riduzione <50% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di almeno 6 linfonodi target e/o lesioni extranodali in assenza dei criteri di progressione   |
|   |   | Progressione di Malattia (PD)  | <b>blocca.</b><br>PET-TC: incremento dell'intensità della captazione delle lesioni note o comparsa di nuove lesioni captanti compatibili con la diagnosi di Linfoma mantellare. TC: incremento volumetrico delle lesioni linfonodali o extranodali note, incremento >50% della splenomegalia (o almeno >2 cm rispetto al basale), comparsa di nuove lesioni nodali o extranodali. Altro: comparsa di coinvolgimento del midollo osseo. |
| Se la risposta è Progressione di Malattia:  |   |  |  |
| <input type="radio"/>   | Caratteristiche della progressione di malattia (possibile scelta multipla)  | Comparsa di nuovi linfonodi patologici o incremento delle dimensioni dei linfonodi | testo libero   |
|   |   | Incremento dell'epatomegalia   |  |
|   |   | Incremento della splenomegalia   |  |
|   |   | Incremento dei linfociti circolanti rispetto al basale                             |  |
|   |   | Comparsa o peggioramento di citopenia  |  |
|   |   | Progressione extranodale di malattia   |  |
|   |   | Progressione di malattia a carico del SNC  |  |
|   |   | Evoluzione in linfoma aggressivo   |  |
| <input type="radio"/>   | Se Altro specificare  | ...  | testo libero   |
| <input type="radio"/>   | Il paziente ha avuto episodi di aritmia cardiaca (p.e. fibrillazione atriale o flutter atriale) (paragrafo 4.4 RCP)?                    | <input type="checkbox"/> Sì<br><input type="checkbox"/> No                         |  |
| <input type="radio"/>   | Ci sono state reazioni avverse al medicinale?   | <input type="checkbox"/> Sì<br><input type="checkbox"/> No                         | link RNFV  |
| <input type="radio"/>   | Il paziente continua il trattamento?  | <input type="checkbox"/> Sì<br><input type="checkbox"/> No                         | blocca e manda a FT  |

| 6- Scheda Fine Trattamento (FT) |  |                                  |  |
|---------------------------------|--|----------------------------------|--|
| O                               | Data di FT   | .././....                        |  |
| O                               | Causa del FT                                       | Progressione di malattia         |  |
|                                 |  | Tossicità                        |  |
|                                 |  | Perso al follow up               |  |
|                                 |  | Decisione clinica                |  |
|                                 |  | Decisione del paziente           |  |
|                                 |  | Causa non dipendente dal farmaco |  |
|                                 |  | Decesso                          |  |
| O                               | Se Decesso, indicare se il motivo del decesso è:   | Progressione di malattia         |  |
|                                 |  | Tossicità al medicinale          |  |
|                                 |  | Altro                            |  |
| O                               | Se Decesso indicare la data del decesso:           | .././....                        |  |
| O                               | Stato della malattia                               | Risposta Completa                | PET-TC negativa. TC: linfonodi target ≤1.5 cm; assenza di segni di malattia extranodale; assenza di organomegalie; assenza di nuove lesioni. Altro: assenza di infiltrazione midollare.  |
|                                 |  | Risposta Parziale                | PET-TC: riduzione della captazione delle lesioni rispetto al basale. TC: riduzione ≥50% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di almeno 6 linfonodi target e/o lesioni extranodali, regressione delle lesioni non misurabili, riduzione >50% di eventuali organomegalie (p.e. splenomegalia), assenza di nuove lesioni. Altro: riduzione dell'infiltrazione midollare.                                |
|                                 |  | Stabilità di Malattia            | PET-TC: entità della captazione delle lesioni invariata. TC: riduzione <50% della somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di almeno 6 linfonodi target e/o lesioni extranodali in assenza dei criteri di progressione   |
|                                 |  | Progressione di Malattia         | PET-TC: incremento dell'intensità della captazione delle lesioni note o comparsa di nuove lesioni captanti compatibili con la diagnosi di Linfoma mantellare. TC: incremento volumetrico delle lesioni linfonodali o extranodali note, incremento >50% della splenomegalia (o almeno >2 cm rispetto al basale), comparsa di nuove lesioni nodali o extranodali. Altro: comparsa di coinvolgimento del midollo osseo. |
|                                 |  | Non valutata                     | Solo se selezionato "Causa di FT= Perso al follow up o Decesso"  |
| O                               | Migliore risposta ottenuta in corso di trattamento | Risposta Completa                | Il campo si popola in automatico solo se è stata inserita almeno una RIV   |
|                                 |  | Risposta Parziale                |  |
|                                 |  | Malattia Stabile                 |  |
|                                 |  | Malattia in progressione         |  |