

## **DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)**

**” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)**

### **I. INDICAȚIE:**

#### **A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior**

**A.1.** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR), cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament antineoplazic. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și/sau anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

**A.2** DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

#### **B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior**

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică. Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat si tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

#### **1. Pentru indicatia de la pct. A**

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
  - chimioterapice antineoplazice\*); oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
  - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani

- Statusul de performanță ECOG 0, 1 sau 2

\*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

## 2. Pentru indicația de la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(\*) incluzând chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan și terapia țintită asupra (HER2 ) dacă pacientul este HER2 pozitiv și /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

(\*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

- Vârsta > 18 ani
- Status de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

## II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

## III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

### Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM ) pentru adulți, atât pentru indicația de la pct A cât și pentru indicația de la pct. B este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Atunci când DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este administrat în asocieră cu bevacizumab pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat (CCR), doza de bevacizumab este de 5 mg/kg greutate corporală, administrată la două săptămâni. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicament pentru bevacizumab.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

**Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

| Doza de inițiere     | SC (m <sup>2</sup> ) | Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi) | Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi) |               | Doza zilnică totală (mg) |
|----------------------|----------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|--------------------------|
|                      |                      |                                          | 15 mg/6,14 mg                                    | 20 mg/8,19 mg |                          |
| 35 mg/m <sup>2</sup> | 1,07 - 1,22          | 40                                       | 0                                                | 2             | 80                       |
|                      | 1,23 - 1,37          | 45                                       | 3                                                | 0             | 90                       |
|                      | 1,38 - 1,52          | 50                                       | 2                                                | 1             | 100                      |
|                      | 1,53 - 1,68          | 55                                       | 1                                                | 2             | 110                      |
|                      | 1,69 - 1,83          | 60                                       | 0                                                | 3             | 120                      |
|                      | 1,84 - 1,98          | 65                                       | 3                                                | 1             | 130                      |
|                      | 1,99 - 2,14          | 70                                       | 2                                                | 2             | 140                      |
|                      | 2,15 - 2,29          | 75                                       | 1                                                | 3             | 150                      |
|                      | ≥ 2,30               | 80                                       | 0                                                | 4             | 160                      |

#### Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

#### Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

**Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie**

| Parametru  | Criterii de întrerupere | Criterii de reluare <sup>a)</sup> |
|------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Neutrofile | $< 0,5 \times 10^9/l$   | $\geq 1,5 \times 10^9/l$          |
| Trombocite | $< 50 \times 10^9/l$    | $\geq 75 \times 10^9/l$           |

<sup>a)</sup> Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

**Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice**

| Reacție adversă                                                                                                                                                                                                                                                                             | Recomandări privind ajustarea dozei                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenie febrilă<br>CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4<br>( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) sau trombocitopenie<br>( $< 25 \times 10^9/l$ ), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână                                                                                                            | Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință.<br>La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu $5 \text{ mg/m}^2/\text{doză}$ din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4) |
| Întârziere în începerea următorului ciclu de tratament<br>• CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice | Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de $20 \text{ mg/m}^2/\text{doză}$ , administrată de două ori pe zi.<br>Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.                                           |

\*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

**Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

| Doza redusă                                               | SC (m²)     | Doza în mg<br>(administrată de<br>2 ori pe zi) | Comprimate pe doză<br>(administrare de 2 ori pe zi) |                 | Doza zilnică<br>totală (mg) |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
|                                                           |             |                                                | 15 mg/6,14 mg                                       | 20 mg/8,19 mg   |                             |
| Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m² la 30 mg/m² |             |                                                |                                                     |                 |                             |
| 30 mg/m²                                                  | < 1,09      | 30                                             | 2                                                   | 0               | 60                          |
|                                                           | 1,09 - 1,24 | 35                                             | 1                                                   | 1               | 70                          |
|                                                           | 1,25 - 1,39 | 40                                             | 0                                                   | 2               | 80                          |
|                                                           | 1,40 - 1,54 | 45                                             | 3                                                   | 0               | 90                          |
|                                                           | 1,55 - 1,69 | 50                                             | 2                                                   | 1               | 100                         |
|                                                           | 1,70 - 1,94 | 55                                             | 1                                                   | 2               | 110                         |
|                                                           | 1,95 - 2,09 | 60                                             | 0                                                   | 3               | 120                         |
|                                                           | 2,10 - 2,28 | 65                                             | 3                                                   | 1               | 130                         |
|                                                           | ≥ 2,29      | 70                                             | 2                                                   | 2               | 140                         |
| Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m² la 25 mg/m² |             |                                                |                                                     |                 |                             |
| 25 mg/m²                                                  | < 1,10      | 25 <sup>a)</sup>                               | 2 <sup>a)</sup>                                     | 1 <sup>a)</sup> | 50 <sup>a)</sup>            |
|                                                           | 1,10 - 1,29 | 30                                             | 2                                                   | 0               | 60                          |
|                                                           | 1,30 - 1,49 | 35                                             | 1                                                   | 1               | 70                          |
|                                                           | 1,50 - 1,69 | 40                                             | 0                                                   | 2               | 80                          |
|                                                           | 1,70 - 1,89 | 45                                             | 3                                                   | 0               | 90                          |
|                                                           | 1,90 - 2,09 | 50                                             | 2                                                   | 1               | 100                         |
|                                                           | 2,10 - 2,29 | 55                                             | 1                                                   | 2               | 110                         |
|                                                           | ≥ 2,30      | 60                                             | 0                                                   | 3               | 120                         |
| Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m² la 20 mg/m² |             |                                                |                                                     |                 |                             |
| 20 mg/m²                                                  | < 1,14      | 20                                             | 0                                                   | 1               | 40                          |
|                                                           | 1,14 - 1,34 | 25 <sup>a)</sup>                               | 2 <sup>a)</sup>                                     | 1 <sup>a)</sup> | 50 <sup>a)</sup>            |
|                                                           | 1,35 - 1,59 | 30                                             | 2                                                   | 0               | 60                          |
|                                                           | 1,60 - 1,94 | 35                                             | 1                                                   | 1               | 70                          |

|             |    |   |   |     |
|-------------|----|---|---|-----|
| 1,95 - 2,09 | 40 | 0 | 2 | 80  |
| 2,10 - 2,34 | 45 | 3 | 0 | 90  |
| ≥ 2,35      | 50 | 2 | 1 | 100 |

<sup>a)</sup> Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

## Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

**Pacienții cu insuficiență renală moderată** (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice

Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

### Insuficiență hepatică

#### Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

#### Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

**Proteinurie.** Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandelețelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului

### Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente

antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

#### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

**Intoleranța la lactoză.** DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM ) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de la lactoză sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### IV.MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

**Tratamentul nu trebuie început dacă:**

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este  $< 1.5 \times 10^9/l$ ,
- valoarea trombocitelor este  $< 75 \times 10^9/l$ ,
- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

**V. PRESCRIPTORI:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.”