”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343, cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

1. CANCER MAMAR

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)

a) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

b) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 1+ la imunohistochimie sau HER2 2+ la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculara prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.

c) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.

Aceaste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicatia prevazută la pct. I litera a):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera b):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (**status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul bolii avansate (determinări secundare la distanță sau recidivă pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante).

Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera c):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) **sau HER2 ultrascăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 ultrascăzut, definit printr-un scor IHC >0<1+, IHC 0+ sau IHC 0 cu imunomarcaj membranar), care au primit

anterior cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.

III. Criterii de excludere/contraindicații

- Sarcină/alăptare.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită(pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatica – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant) .
- Metastaze cerebrale instabile din punct de vedere clinic (care prezinta simptomatologie neurologică) – la aprecierea medicului curant. Prezenta / absenta tratamentului local anterior nu este un criteriu de excludere atata vreme cat metastazele cerebrale sunt stabile neurologic.

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

V. Atenționări şi precauții speciale pentru utilizare

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (Trastuzumabum Deruxtecanum) și nu Trastuzumabum sau Trastuzumabum Emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat să fie înregistrate (atât in documentele specifice farmaciei cât și în foaia de observație) numele și numărul lotului medicamentului administrat.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

Neutropenie

În studiile clinice cu Trastuzumabum Deruxtecanum au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumabum Deruxtecanum.

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng
Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă
Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune
Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10-20%) a expunerilor la Trastuzumabum Deruxtecanum sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de Trastuzumabum Deruxtecanum cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum . Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.
Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.
Trastuzumabum Deruxtecanum poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

VI. Schema terapeutică
Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.
Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumabum Deruxtecanum pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

Premedicație
Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce
asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat), pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum, conform recomandarilor din RCP.

Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. *Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită*

- *BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):*
  - Se întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
    - dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza;
    - dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel.
  - Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.
- *BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste):*
  - Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;
  - Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

2. *Neutropenie*

- Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 10^9/l) – se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
- Gradul 4 (sub 0,5 × 10^9/l):
  - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin;
  - Se va reduce doza cu un nivel.
- Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 10^9/l și temperatură mai mare de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră:
  - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;
  - Se va reduce doza cu un nivel.

3. *Fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută*

- FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20% – se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
- FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:
  - Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum;
  - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.

- FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:
  - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;
  - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.
- FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:
  - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
  - Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
- Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică – se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- Sarcina/alăptare.
- Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER GASTRIC

I. Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum):

a) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând trastuzumabum și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

b) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat anterior o schema de tratament pe baza de trastuzumab – indicația curenta este destinata liniei 2 de tratament pentru acești pacienți (stadiul metastatic sau nerezecabil), regimurile ce conțin trastuzumab fiind indicate in linia 1.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera a):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)],
- Pacienți care au primit anterior cel puțin 2 scheme de tratament, incluzând trastuzumabum și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera b):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)],
- Pacienți care au primit anterior o schema de tratament pe baza de trastuzumabum, in linia 1 a acestei afecțiuni, pentru stadiul metastatic / inoperabil / recurent loco-regional inoperabil.

III. Criterii de excludere/contraindicații

Identice pentru ambele indicații:

- Sarcină/alăptare.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).
- Metastaze cerebrale active (la aprecierea medicului curant).
- Adenocarcinom gastric sau al JGE fără expresie HER (sau HER2 negativ)

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

V. Atenționări şi precauţii speciale pentru utilizare – a se vedea subpct. V de la cancer mamar

VI. Schema terapeutică

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului .

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-

HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum, conform recomandarilor din RCP.

Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- Sarcina/alăptare.
- Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.
- Hemoleucograma completa trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.”