”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 420, cod (L01FX12): DCI TAFASITAMABUM

I. Indicație terapeutică - Limfom difuz cu celulă B mare (DLBCL), recidivat sau refractar (face obiectul unui contract cost volum)

Tafasitamabum este indicat în asociere cu lenalidomidă, urmată de Tafasitamabum în monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă B mare (DLBCL) recidivat sau refractar, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienţi adulţi (≥18 ani) cu DLBCL recidivat sau refractar, care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (ASCT).

III. Criterii de excludere

- Nu se utilizează Tafasitamabum în timpul sarcinii. Sarcina trebuie exclusă înainte de tratament.
- Nu se cunoaște dacă Tafasitamabum trece în laptele matern. Nu este recomandată alaptarea în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Tratament

Forma de prezentare - Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, un flacon de pulbere conținând 200 mg de Tafasitamabum.

Doză

Doza recomandată este de 12 mg per kg de greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă conform schemei următoare:

- Ciclul 1: perfuzie în ziua 1, 4, 8, 15 și 22 ale ciclului.
- Ciclurile 2 și 3: perfuzie în ziua 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu.
- Ciclul 4 până la progresia bolii: perfuzie în ziua 1 și 15 din fiecare ciclu.

Fiecare ciclu are 28 zile.

În plus, pacienții trebuie să își autoadministreze capsule de lenalidomidă la doza inițială recomandată de 25 mg zilnic în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu. Doza inițială și dozarea ulterioară pot fi ajustate conform RCP pentru lenalidomidă.

Tafasitamabum plus lenalidomidă în asociere este administrat până la douăsprezece cicluri.

Tratamentul cu lenalidomidă trebuie oprit după maximum douăsprezece cicluri de terapie în asociere.

Pacienții trebuie să continue administrarea Tafasitamabum ca medicament unic în ziua 1 și 15 a fiecărui ciclu de 28 de zile, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Mod de administrare

Tafasitamabum este pentru administrare intravenoasă, după reconstituire și diluare.

– Pentru prima perfuzie din ciclul 1, viteza perfuziei intravenoase trebuie să fie de 70 ml/oră în primele 30 minute. După aceea, viteza trebuie crescută pentru a finaliza prima perfuzie într-o perioadă de 2,5 ore.
– Toate perfuziile ulterioare trebuie administrate într-o perioadă de 1,5 până la 2 ore.
– În caz de reacții adverse, trebuie luat în considerare modificările recomandate în Tabelul 1.
– Tafasitamabum nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente prin aceeași linie de perfuzie.
– Tafasitamabum nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau în bolus.

Ajustarea dozelor

– Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (≥ 65 ani).
– Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență renală severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.
– Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pentru recomandări privind administrarea dozelor.

Tabelul 1 prezintă modificări ale dozei de Tafasitamabum în cazul reacțiilor adverse. Pentru modificările dozei privind lenalidomida, trebuie consultat RCP pentru lenalidomidă.

Reacția adversă	**Severitate**	**Modificarea dozei**
Reacții asociate perfuziei	Gradul 2 (moderat)	• Întrerupeți imediat perfuzia și abordați terapeutic semnele și simptomele. • După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de Tafasitamabum cu cel mult 50% din viteza la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, după cum este tolerată, în funcție de viteza la care a avut loc reacția.
	Gradul 3 (sever)	• Întrerupeți imediat perfuzia și abordați terapeutic semnele și simptomele. • După ce semnele și simptomele se remit sau se reduc la gradul 1, reluați perfuzia de Tafasitamabum cu cel mult 25% din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă o reacție suplimentară în interval de 1 oră și semnele vitale sunt stabile, viteza perfuziei poate fi crescută la fiecare 30 de minute, astfel cum este tolerată, până la maximum 50% din viteza la care a avut loc reacția. • Dacă după reluarea administrării revine reacția, opriți imediat perfuzia.
	Gradul 4 (cu risc letal)	• Opriți imediat perfuzia și opriți definitiv administrarea Tafasitamabum.
Mielosupresie	Număr de trombocite mai mic de 50 000/µl	• Amânați administrarea Tafasitamabum și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul trombocitelor este de 50 000/µl sau mai mare. • Reluați administrarea tafasitaamab la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă trombocitele revin la ≥ 50 000/µl. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru

Reacția adversă	Severitate	Modificarea dozei
		modificarea dozelor.
	Număr de neutrofile mai mic de 1 000/µl timp de cel puțin 7 zile sau Număr de neutrofile mai mic de 1 000/µl cu o creștere a temperaturii corporale până la 38 °C sau mai mare sau Număr de neutrofile mai mic de 500/µl	• Amânați administrarea Tafasitamabum și a lenalidomidei și monitorizați hemoleucograma completă săptămânal până când numărul neutrofilelor este de 1 000/µl sau mai mare. • Reluați administrarea Tafasitamabum la aceeași doză și a lenalidomidei în doză redusă dacă neutrofilele revin la ≥ 1 000/µl. Consultați RCP pentru lenalidomidă pentru modificarea dozelor.

<u>Particularităţi:</u>

Premedicație recomandată

- Trebuie administrată premedicație pentru a reduce riscul de reacții asociate perfuziei, cu 30 de minute până la 2 ore înainte de administrarea perfuziei cu Tafasitamabum.
- Pentru pacienții care nu prezintă reacții asociate perfuziei în timpul primelor 3 perfuzii, premedicația este opțională pentru perfuziile ulterioare.
- Premedicația poate include antipiretice (de exemplu, paracetamol), blocante ale receptorilor H1 (de exemplu, difenhidramină), blocante ale receptorilor H2 (de exemplu, cimetidină) și/sau glucocorticoizi (de exemplu, metilprednisolon).

Tratamentul reacțiilor asociate perfuziei

- Dacă apare o reacție asociată perfuziei (de gradul 2 și mai mare), perfuzia trebuie întreruptă. În plus, trebuie inițiat tratamentul medical adecvat al simptomelor.
- După ce semnele și simptomele se remit sau sunt reduse la gradul 1, perfuzia cu Tafasitamabum poate fi reluată la o viteză redusă a perfuziei (vezi Tabelul 1).
- Dacă un pacient a manifestat o reacție asociată perfuziei, de gradul 1 până la 3, trebuie administrată premedicație înainte de perfuziile ulterioare cu Tafasitamabum.

Asociere cu lenalidomidă

- Întrucât Tafasitamabum este indicat în asociere cu lenalidomidă, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent lenalidomidei pentru recomandări privind medicamentele antitrombotice administrate în scop profilactic.

<u>Atenționări și precauții speciale pentru utilizare;</u>

Reacții asociate perfuziei

- Pot apărea reacții asociate perfuziei și au fost raportate mai frecvent în timpul primei perfuzii.
- Înainte de inițierea perfuziei cu Tafasitamabum trebuie administrată premedicație.

Mielosupresie

- Tratamentul cu Tafasitamabum poate provoca mielosupresie gravă și/sau severă, incluzând neutropenie, trombocitopenie și anemie.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului, înainte de administrarea fiecărui ciclu de tratament.
- Trebuie luată în considerare administrarea factorilor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF), în special la pacienții cu neutropenie de gradul 3 sau 4.
- Orice simptome sau semne de infecție trebuie să fie anticipate, evaluate și tratate. Tafasitamabum trebuie administrat pacienților cu infecție activă numai dacă infecția este tratată corespunzător și bine controlată.
- Trebuie luată în considerare amânarea administrării concomitente a medicamentelor care pot crește riscul de sângerare (de exemplu, antiagregante plachetare, anticoagulante).

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

- Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea simptomelor sau semnelor neurologice,
- nou apărute sau agravarea celor existente, care ar putea sugera LMP.
- Dacă se confirmă prezența LMP, administrarea de Tafasitamabum trebuie oprită definitiv.

Sindrom de liză tumorală

- Înainte de tratamentul cu Tafasitamabum trebuie luate măsuri/instituită profilaxie corespunzătoare în conformitate cu liniile directoare locale.
- Pacienții trebuie strict monitorizați pentru sindromul de liză tumorală în timpul tratamentului cu Tafasitamabum.

Imunizări

- Vaccinarea cu vaccinuri vii nu este recomandată concomitent cu tratamentul cu Tafasitamabum.

VI. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici)

- Monitorizarea hemoleucogramei complete, având în vedere riscul apariției citopeniilor, inclusiv neutropenie, trombocitopenie și anemie.
- Monitorizarea pacienților pentru apariția semnelor și simptomelor de infecție, inclusiv infecții oportuniste.
- Monitorizarea pacienților pentru apariția manifestărilor hemoragice.
- Monitorizarea pacienților pentru identificarea simptomelor sau semnelor care ar putea sugera LMP.
- Monitorizarea pacienților pentru sindromul de liză tumorală.

VII. Criterii de evaluare a răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu **Tafasitamabum + lenalidomidă** se va realiza conform **Criteriilor Lugano 2014**, standardul actual pentru limfoamele avide de fluorodeoxiglucoză (FDG) - FDG-avide - precum DLBCL, cu utilizarea **PET-CT ca metodă principală** de apreciere a răspunsului metabolic.

Tipuri de răspuns conform Lugano:

- **RC (răspuns complet):** dispariția captării FDG (Deauville 1–3).

- **RP (răspuns parțial):** reducere semnificativă a captării FDG și scădere ≥50% a dimensiunilor leziunilor.
- **BS (boală stabilă):** fără modificări relevante.
- **PB (progresia bolii):** noi leziuni FDG-pozitive sau creșteri >50%.

Frecvența evaluărilor:
- evaluare inițială (baseline),
- reevaluări periodice la 8–12 săptămâni,
- reevaluare la finalul fazei de combinație și ulterior pe durata monoterapiei cu Tafasitamabum.

Indicatori utilizați în practică:
- **ORR (rata de răspuns: CR + PR)** – utilizată și în studiile care au stat la baza aprobării (L-MIND).
- **CR rate**, **DOR**, **PFS** și **OS** ca repere clinice în monitorizare.

Aspecte clinice:
Citopeniile sunt frecvent asociate lenalidomidei și nu indică neapărat progresie; interpretarea trebuie corelată clinic.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului
Tratamentul cu Tafasitamabum se întrerupe în următoarele situații:
- **Progresia bolii** – tratamentul se oprește la apariția progresiei.
- **Toxicitate inacceptabilă** în ciuda măsurilor suportive (hematologică sau non- hematologică).
- **Reacții de perfuzie severe** (Grade ≥3) sau care pun viața în pericol.
- **Infecții severe** care contraindică continuarea tratamentului.
- **Sarcină** (riscul de toxicitate embrio- fetală).

IX. Prescriptori
Inițierea și continuarea tratamentului se realizează de către medici cu specialitatea hematologie.”