

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 370, cod (L01FX17): DCI
SACITUZUMAB GOVITECAN**

I. Indicația terapeutică

1. Cancer mamar triplu negativ

Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat.

2. Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ

Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiul avansat

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

a) Cancer mamar triplu negativ

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2;
- Pacienți cu cancer mamar nerezecabil, local avansat sau metastatic, triplu negativ, care au utilizat anterior cel puțin două linii de terapie sistemică din care cel puțin una pentru boală în stadiu avansat;
- Status triplu negativ: receptori hormonali negativi și HER2 negativ - IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu sacituzumab govitecan pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior sacituzumab govitecan, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

b) Cancer mamar HR pozitiv/HER2 negativ

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2;
- Pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, receptor hormonal pozitiv (HR- pozitiv), HER2 negativ, care au utilizat anterior terapie endocrină și cel puțin două terapii sistemice suplimentare pentru boală în stadiul avansat
- Status HER2 negativ: IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH –
- Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;

- Alte afecțiuni – cardiace, infecțioase, etc. – care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
- Sarcină sau alăptare;
- Tratament anterior cu inhibitori de topoizomerază I cu excepția cazurilor în care pacienții au beneficiu sub tratament cu inhibitori de topoizomerază I, dar intoleranță sau toxicitate inacceptabilă, situație în care se poate face switch pe alt inhibitor de topoizomerază I.

III. Tratament

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

Dozaj și administrare:

- Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament de 21 de zile;
- Înainte de administrarea fiecărei doze, se recomandă tratament de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei și de prevenire a stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie;
- Dizolvarea se face cu ser fiziologic, iar administrarea se face în 3 ore (pentru primul ciclu), în 1-2 ore pentru ciclurile ulterioare; punga de perfuzie trebuie acoperită (ferită de lumină) în timpul administrării, până la finalizarea tratamentului.

Modificarea dozei pentru reacții asociate perfuziei

Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacții asociate perfuziei care pun viața în pericol.

Modificarea dozei pentru reacții adverse

Pentru modificările dozei pentru abordarea reacțiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan consultați RCP-ul produsului. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacțiilor adverse apărute.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.

Insuficiență hepatică – nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $\leq 1,5$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN). Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu bilirubinemie $> 1,5$ LSVN sau la pacienții fără metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienții cu metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

Insuficiență renală – nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr] ≤ 15 ml/min).

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate – pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție în foaia de observație clinică.

Neutropenie – Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața în pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de 1.500/mm³ în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1.000/mm³ în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe.

Diaree – Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței diareei de gradul 3-4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la ≤ gradul 1. La debutul diareei și în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecțioasă, trebuie inițiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate și măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide și electroliți), conform indicațiilor clinice. La pacienții care prezintă un răspuns colinergic excesiv la tratamentul cu sacituzumab govitecan (de exemplu crampe abdominale, diaree, salivare etc.), pentru tratamentele ulterioare cu sacituzumab govitecan se poate administra o terapie corespunzătoare (de exemplu atropină).

Hipersensibilitate – Sacituzumab govitecan poate cauza hipersensibilitate severă sau care poate pune viața în pericol. La pacienții tratați cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 și H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienții trebuie ținuti sub observație strictă pentru reacții care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu sacituzumab govitecan. Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată cu perfuzia. În cazul unei reacții anterioare la sacituzumab govitecan, premedicațiile pentru ciclurile ulterioare includ dexametazonă 20 mg PO administrată cu 12 ore și 6 ore înainte de tratament. Pacienții vor primi dexametazonă 8 mg sau 12 mg PO cu 30 până la 60 de minute înainte de tratament, ca parte a protocolului antiemetic. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită definitiv în cazul în care apar reacții asociate cu perfuzia care pun viața în pericol.

Greață și vărsături – Sacituzumab govitecan este emetogen. Se recomandă tratamentul preventiv antiemetic cu două sau trei medicamente (de exemplu dexametazonă în asociere cu un antagonist de receptor 5-hidroxitriptamină 3 [5-HT₃] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum și alte medicamente, pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV). Tuturor pacienților trebuie să li se pună la dispoziție medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucțiuni clare pentru prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor.

Utilizarea la pacienții cu activitate UGT1A1 redusă SN-38 (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin uridin difosfat glucuronozil transferază (UGT1A1). Variantele genetice ale genei UGT1A1, precum alelele UGT1A1*28, determină o activitate enzimatică UGT1A1 redusă. Persoanele care sunt homozigote pentru alelele UGT1A1*28 prezintă un risc potențial crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă și anemie și pot prezenta un risc crescut pentru alte reacții adverse în urma inițierii tratamentului cu sacituzumab govitecan. Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizați strict pentru reacții adverse. Când nu se cunoaște acest status, nu este necesară

testarea funcției UGT1A1, deoarece abordarea reacțiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toți pacienții.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei – femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze. Pacienții de sex masculin cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

Gravidele și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre eventualele riscuri pentru făt. La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje – Sacituzumab govitecan are influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, ameteală, oboseală.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se presupune că inhibitorii sau inductorii de UGT1A1 vor crește sau, respectiv, vor scădea expunerea la SN-38.

- *Inhibitori ai UGT1A1* – Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate crește incidența reacțiilor adverse, din cauza unei posibile creșteri a expunerii sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).
- *Inductori ai UGT1A1* – Expunerea la SN-38 poate fi redusă substanțial la pacienții tratați concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inductori ai UGT1A1 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, ritonavir, tipranavir).

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient, dar nu mai rar de 6 luni;
- Evaluări de laborator – hemoleucogramă, biochimie la inițierea tratamentului – medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora;
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități – medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
- sarcina/alăptare;
- decizia/decesul pacientului.

VI. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.”