”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 421, cod (L01FX18): DCI AMIVANTAMABUM

I. Indicaţia terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)
Amivantamabum în monoterapie, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) în stadiu avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR (receptorilor factorului de creștere epidermică), după eșecul terapiei pe bază de platină.

II. Criterii de includere:
- Cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat, cu mutații activatoare ale inserției Exon 20 a **EGFR** - înaintea inițierii tratamentului cu Amivantamabum, trebuie determinată existența mutației **EGFR** în eșantioanele de țesut tumoral (sau plasmatic) utilizând o metodă de testare validată. Testarea poate fi efectuată în orice moment de la diagnosticul inițial până la inițierea tratamentului.
- Progresie în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină.
- ECOG 0-1.

Notă:
Pot beneficia de continuarea tratamentului pacienții cu acestă indicație terapeutică care au primit anterior tratament cu Amivantamabum din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au prezentat boală progresivă la medicamentul respectiv.

III. Criterii de excludere:
- Absenţa mutaților activatoare ale inserției Exon 20 a EGFR.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Doze si mod de administrare:
Amivantamabum este destinat administrării intravenoase. Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu soluție injectabilă sterilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
Amivantamabum trebuie administrat cu un filtru inclus în linia de perfuzie.
Dozele recomandate de Amivantamabum în monoterapie sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Doză recomandată de Amivantamabum la fiecare 2 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului la momentul inițial[a]	**Doza de Amivantamab**	**Schemă**	**Număr de flacoane**
Mai mică de 80 kg	1050 mg	Săptămânal (în total 4 doze) din săptămâna 1 până în săptămâna 4 • Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	3
		La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	
Mai mare sau egală cu 80 kg	1400 mg	Săptămânal (în total 4 doze) – săptămânile 1 până la 4 • Săptămâna 1 – perfuzare cu doză împărțită în ziua 1 și ziua 2 • Săptămânile 2 până la 4 – perfuzare în ziua 1	4
		La fiecare 2 săptămâni, începând cu săptămâna 5	
[a] Ajustările dozei nu sunt necesare pentru modificările ulterioare ale greutății corporale.			

Dacă se omite o doză planificată, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie ajustată în consecință, menținând intervalul de tratament.

Amivantamabum trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, care să aibă acces la asistență medicală adecvată pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie (RALP-uri), dacă apar.

V. Modificările dozei:

În cazul reacțiilor adverse de grad 3 sau 4, administrarea trebuie întreruptă până la momentul ameliorării reacțiilor adverse până la reacții adverse de grad ≤ 1 sau revenirea la starea inițială. Dacă o întrerupere durează 7 zile sau mai puțin, reîncepeți cu doza curentă.
Dacă o întrerupere durează mai mult de 7 zile, se recomandă reînceperea tratamentului cu o doză redusă, așa cum este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei în cazul apariției reacțiilor adverse:

Doza la care au apărut reacțiile adverse	**Doza după prima întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse**	**Doza după a doua întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse**	**Doză după a treia întrerupere determinată de apariția reacțiilor adverse**
1050 mg	700 mg	350 mg	Se oprește tratamentul cu Amivantamab
1400 mg	1050 mg	700 mg	
1750 mg	1400 mg	1050 mg	
2100 mg	1750 mg	1400 mg	

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse legate de perfuzie
Perfuzia trebuie întreruptă la primul semn de RALP.
Tratamente suplimentare de susținere a funcțiilor vitale (de exemplu, glucocorticoizi, antihistaminice, antipiretice și antiemetice suplimentare) trebuie administrate conform indicațiilor clinice.

Gradul 1-3 (ușor-sever): După recuperarea simptomelor, se reia perfuzia cu 50% din viteza anterioară. Dacă nu există alte simptome, viteza de perfuzare poate fi crescută în funcție de viteza de perfuzare recomandată (vezi RCP). Medicamentele administrate concomitent trebuie administrate cu următoarea doză [inclusiv dexametazonă (20 mg) sau echivalent].
Recidivă de grad 3 sau grad 4 (cu potențial letal): Întrerupeți definitiv tratamentul cu Amivantamabum.

Reacții cutanate și unghiale
Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 1-2, trebuie inițiată terapia de susținere; dacă nu există nicio ameliorare după 2 săptămâni, pentru erupția cutanată persistentă de gradul 2, trebuie luată în considerare reducerea dozei (vezi Tabelul 2).
Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată sau unghială de grad 3, trebuie inițiat tratamentul de susținere și trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Amivantamabum până la ameliorarea reacției adverse. După dispariția reacției cutanate sau unghiale ≤ grad 2, tratamentul cu Amivantamabum trebuie reluat cu o doză redusă.
Dacă pacientul dezvoltă reacții cutanate de gradul 4, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt permanent.

Boala pulmonară interstițială
Tratamentul cu Amivantamabum trebuie oprit dacă se suspectează boală pulmonară interstițială (BPI) sau reacții adverse asemănătoare BPI (pneumonită).

Dacă se confirmă că pacientul a dezvoltat BPI sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită), tratamentul cu Amivantamabum trebuie oprit permanent.

Medicația concomitentă recomandată
Înainte de perfuzie (săptămâna 1, zilele 1 și 2), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri (vezi Tabelul 3). Pentru dozele ulterioare, este necesară administrarea de antihistaminice și antipiretice.
După o perioadă prelungită de întrerupere a administrării dozei, trebuie reluată de asemenea administrarea de glucocorticoizi.
Trebuie administrate antiemetice, dacă este necesar.

Tabelul 3. Schema de administrare a premedicației:

Medicație prealabilă	**Doză recomandată**	**Cale de administrare**	**Interval de dozare înainte de administrarea Amivantamab**
Antihistaminic*	Difenhidramină (25 până 50 mg) sau echivalent	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Antipiretic*	Paracetamol/Acetaminofen (650 până la 1000 mg)	Intravenoasă	15 până la 30 de minute
		Orală	30 până la 60 de minute
Glucocorticoid‡	Dexametazonă (20 mg) sau echivalent	Intravenoasă	60 până la 120 de minute
Glucocorticoid+	Dexametazonă (10 mg) sau echivalent	Intravenoasă	45 până la 60 de minute
* Necesar la toate dozele. ‡ Necesar la doza inițială (săptămâna 1, ziua 1) sau la următoarea doză ulterioară în cazul unei RALP. + Necesar la a doua doză (săptămâna 1, ziua 2); opțional pentru dozele ulterioare.			

Vitezele de perfuzare
După diluare, perfuzia trebuie administrată intravenos la vitezele de perfuzare prezentate în Tabelul 4 de mai jos.
Din cauza frecvenței RALP-urilor la prima doză, Amivantamabum trebuie perfuzat în vena periferică în săptămâna 1 și în săptămâna 2; perfuzia cu o linie centrală poate fi administrată în săptămânile următoare, când riscul de RALP este mai mic. Se recomandă ca prima doză să fie preparată cât mai aproape posibil de administrare, pentru a maximiza probabilitatea terminării perfuziei în cazul unei RALP.

Tabelul 4. Vitezele de perfuzare pentru administrarea Amivantamabum la fiecare 2 săptămâni:

Greutate corporală mai mică de 80 kg			
Săptămână	**Doză (per pungă de 250 ml)**	**Viteza de perfuzare inițială**	**Viteza de perfuzare ulterioară‡**
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 *Ziua 1*	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 *Ziua 2*	700 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 2	1050 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare*	1050 mg	125 ml/h	
Greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg			
Săptămână	**Doză (per pungă de 250 ml)**	**Viteza de perfuzare inițială**	**Viteza de perfuzare ulterioară‡**
Săptămâna 1 (perfuzare cu doză împărțită)			
Săptămâna 1 *Ziua 1*	350 mg	50 ml/h	75 ml/h
Săptămâna 1 *Ziua 2*	1050 mg	35 ml/h	50 ml/h
Săptămâna 2	1400 mg	65 ml/h	
Săptămâna 3	1400 mg	85 ml/h	
Săptămânile ulterioare*	1400 mg	125 ml/h	

* După săptămâna 5, se administrează pacienților la fiecare 2 săptămâni.
‡ Creșteți viteza de perfuzare inițială la viteza de perfuzare ulterioară după 2 ore, în absența RALP-urilor.

Atenționări și precauții speciale

Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut frecvent la pacienții tratați cu Amivantamabum.
Înainte de perfuzia inițială (Săptămâna 1), trebuie administrate antihistaminice, antipiretice și glucocorticoizi pentru a reduce riscul de RALP-uri.
Pentru dozele ulterioare, trebuie administrate antihistaminice și antipiretice.
Perfuzia inițială trebuie administrată în doze divizate în Săptămâna 1, Ziua 1 și 2.
Pacienții trebuie tratați în unități medicale adecvate abordului terapeutic al RALP.
Perfuziile trebuie întrerupte la primul semn de RALP-uri de orice severitate, iar medicamentele administrate după perfuzie trebuie administrate conform indicațiilor clinice.
După remisiunea simptomelor, perfuzia trebuie reluată la 50% din viteza anterioară.
În cazul RALP-urilor recurente de grad 3 sau grad 4, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt permanent.

Boala pulmonară interstițială

La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au fost raportate boli pulmonare interstițiale (BPI) sau reacții adverse similare BPI (de exemplu, pneumonită).
Pacienții trebuie monitorizați pentru simptome care indică BPI/pneumonită (de exemplu, dispnee, tuse, febră). Dacă apar simptome, tratamentul cu Amivantamabum trebuie întrerupt până la evaluarea acestor simptome.
Trebuie evaluată BPI suspectată sau reacțiile adverse asemănătoare BPI și, dacă este cazul, trebuie inițiat tratamentul adecvat.
Amivantamabum trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu BPI confirmată sau reacții adverse asemănătoare BPI.

Reacții cutanate și unghiale

La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au apărut erupții cutanate (inclusiv dermatită acneiformă), prurit și xerodermie.

Pacienții trebuie instruiți să limiteze expunerea la soare în timpul și timp de 2 luni după tratamentul cu Amivantamabum. Se recomandă echipament de protecție și utilizarea de creme cu factor protecție solară cu spectru larg UVA/UVB. Crema emolientă fără alcool este recomandată pentru zonele uscate. Trebuie avută în vedere o abordare profilactică pentru prevenirea erupțiilor cutanate.
Dacă apar reacții cutanate, trebuie administrați corticosteroizi topici și antibiotice topice și/sau orale.
În cazul evenimentelor de grad 3 sau al celor slab tolerate de grad 2, trebuie administrate, de asemenea, antibiotice sistemice și corticosteroizi cu administrare orală.
Pacienții care prezintă erupții cutanate severe care au un aspect sau o distribuție atipică sau care nu prezintă o ameliorare în decurs de 2 săptămâni trebuie să se adreseze imediat unui dermatolog. Amivantamabum trebuie redus, întrerupt sau întrerupt permanent în funcție de severitate.
S-a raportat apariția necrolizei epidermice toxice (NET). Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt dacă se confirmă NET.

Tulburări oculare
La pacienții cărora li se administrează Amivantamabum au apărut tulburări oculare, inclusiv cheratită. Pacienții care prezintă agravarea simptomelor oculare trebuie îndrumați imediat către un oftalmolog și trebuie să întrerupă utilizarea lentilelor de contact până la evaluarea simptomelor.

Notă:
Pentru managementul toxicităților și modificarea dozelor, consultați RCP-ul produsului.

Grupe speciale de pacienți:
Vârstnici
Nu sunt necesare ajustări ale dozei.
Insuficienţă renală
Nu s-au efectuat studii specifice cu Amivantamabum la pacienți cu insuficiență renală.
Pe baza analizelor de farmacocinetică (FC) populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece Amivantamabumul nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea reacțiilor adverse, cu modificări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

Insuficiență hepatică
Nu s-au efectuat studii specifice cu Amivantamabum la pacienți cu insuficiență hepatică.
Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.
Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, deoarece Amivantamabum nu a fost studiat la această grupă de pacienți. În cazul inițierii tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse, cu ajustări ale dozei, conform recomandărilor de mai sus.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:
Medici cu specialitatea oncologie medicală.”