”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM

I. Indicaţie terapeutică

Mosunetuzumabum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulți cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două tratamente sistemice anterioare.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom folicular (LF) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin două regimuri anterioare de terapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecţii active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu şi/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumabum nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumabum trebuie întreruptă pe perioada alăptării şi timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumabum trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spaţiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC) şi sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCEI) (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome – ICANS).

Este important să verificați etichetele medicamentului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată în doză fixă), așa cum a fost prescrisă.

Mod de administrare

Administrarea în perfuzie intravenoasă:

Mosunetuzumabum, forma intravenoasă, nu este destinat administrării subcutanate și trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă.

Administrarea subcutanată (sc):

Mosunetuzumabum formularea pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării intravenoase şi trebuie administrat numai prin injecţie subcutanată. Fiecare flacon de Mosunetuzumabum pentru injecție subcutanată este gata de utilizare și nu trebuie diluat.

Doze

Profilaxie şi premedicaţie:

Mosunetuzumabum trebuie administrat pacienţilor după o hidratare corespunzătoare.

Pentru prevenirea evenimentelor adverse severe, , precum sindromul eliberării de citokine (SEC) sau reacţiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumabum se va efectua o premedicaţie care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) şi un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

În **Tabelul 1A** sunt furnizate detalii cu privire la premedicaţia recomandată pentru administrarea intravenoasă, iar în **Tabelul 1B** detaliile pentru administrarea subcutanată.

Tabelul 1A: Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de perfuzia intravenoasă cu Mosunetuzumabum

Pacienţi care necesită premedicaţie	**Premedicație**	**Administrare**
Ciclurile 1 și 2: toți pacienții	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	
Începând cu ciclul 3: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Tabelul 1B: Premedicaţie care trebuie administrată pacienţilor înainte de injecţia subcutanată cu Mosunetuzumabum

Pacienţi care necesită premedicaţie	**Premedicație**	**Administrare**
Ciclul 1: toți pacienții	Corticoterapie intravenoasă sau orală: dexametazonă în doză de 20 mg (preferată) sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antihistaminic*: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg sau un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antipiretic*: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Pacienţi care necesită premedicaţie	**Premedicație**	**Administrare**
Începând cu ciclul 2: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă sau orală: dexametazonă în doză de 20 mg (preferată) sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg sau un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

** Antihistaminicele și antipireticele sunt opționale în ciclul 1 și în ciclul următor.*

Doza recomandată de Mosunetuzumabum pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2A (calea intravenoasă) și Tabelul 2B (calea subcutanată).

Tabelul 2A: Doza de Mosunetuzumabum (perfuzie intravenoasă) pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ciclu	**Ziua de tratament**	**Doza de Mosunetuzumabum i.v.**	**Viteza de perfuzare**
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	Perfuziile cu Mosunetuzumabum în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	2 mg	
	Ziua 15	60 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Mosunetuzumabum pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	

Tabelul 2B: Doza de Mosunetuzumabum (injecţie subcutanată) pentru pacienţii cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ciclu	**Ziua de tratament**	**Doza de Mosunetuzumabum s.c.**	**Mod de administrare**
Ciclul 1	Ziua 1	5 mg	Injecție subcutanată în țesutul de la nivelul abdomenului sau coapsei. Gata de utilizare (nu se diluează).
	Ziua 8	45 mg	
	Ziua 15	45 mg	
Începând cu ciclul 2	Ziua 1	45 mg	

Durata tratamentului

Mosunetuzumabum trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepția cazului în care apar toxicități inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienţii care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parţial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumabum după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă

9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepția situației în care pacientul are reacţii toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Pentru administrarea intravenoasă:

- Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.
- Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 și 2 iar perioada de întrerupere rezultată este > 6 săptămâni, Mosunetuzumabum se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.
- Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Mosunetuzumabum se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Pentru administrarea subcutanată (s.c.):

În cazul întreruperii sau întârzierii administrării dozei s.c., se recomandă următoarele măsuri pentru reînceperea tratamentului:

Ultima doza s.c. administrată	**Durata de timp de la ultima doză**	**Acțiune pentru doza următoare (se administrează premedicație nominală de Ciclul 1 pentru dozele cu *)**
5 mg (Ciclul 1 Ziua 1)	Între 1 săptămână și 2 săptămâni	Administrați doza de 45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)*, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare de 2 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg (Ciclul 1 Ziua 1)*, apoi se administrează 45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)* și se reia schema de tratament planificată.
45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)	Între 1 săptămână și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg (Ciclul 1 Ziua 15)*, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare sau egal cu 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg* apoi se administrează doza de 45 mg (Ciclul 1, Ziua 15)* 7 zile mai târziu și se reia schema de tratament planificată.
45 mg (Ciclul 1 Ziua 15)	Între 1 săptămână și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg (Ciclul 2 Ziua 1), apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare sau egal cu 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg (Ciclul 2, Ziua 1)*, apoi se administrează 45 mg (Ciclul 2, Ziua 8)* urmat de 45 mg în Ziua 1 a ciclurilor ulterioare.
45 mg (Ciclul 2 și ulterior)	Între 3 săptămâni și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare de 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg* în Ziua 1 în timpul următorului ciclu, apoi se administrează doza de 45 mg* în Ziua 8, urmată de 45 mg în Ziua 1 a ciclurilor ulterioare.

Modificarea dozei
În cazul pacienţilor care prezintă reacţii adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecție gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Sindromul eliberării de citokine
SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienții trebuie evaluaţi şi trataţi pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacţiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC (pentru calea i.v.). În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienţii trebuie tratați conform recomandărilor de mai jos.

Pentru **perfuzia intravenoasă (i.v.)** se urmează recomandările de management din **Tabelul 3A**. Pentru **injecția subcutanată (s.c.)** se urmează recomandările de management din **Tabelul 3B**.

Tabelul 3A: Gradele de severitate SEC[1] şi gestionarea corespunzătoare pentru administrarea intravenoasă

Gradul SEC	**Gestionarea SEC[2]**	**Următoarea perfuzie programată**
Gradul 1 Febră > 38°C	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: • Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele • Perfuzia trebuie reluată la aceeaşi viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis • Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei: • Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3] şi/sau tocilizumab[4, 5]	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent.
Gradul 2 Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare şi/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus[6] prin canulă nazală sau mască facială fără etanş	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: • Trebuie întreruptă perfuzia şi tratate simptomele • Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis • Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă – – Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele Dacă nu se observă nicio îmbunătăţire după tratarea simptomelor: • Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă[3] şi/sau tocilizumab[4, 5]	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicaţia trebuie optimizată după cum este necesar[7] Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.
Gradul 3	Dacă SEC apare pe durata perfuziei:	Simptomele trebuie să se fi remis

Gradul SEC	**Gestionarea SEC[2]**	**Următoarea perfuzie programată**
Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut[8] prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi	• Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5] – Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă3 şi tocilizumab[4, 5] Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: • Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9] şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	de cel puţin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie. Pacienţii trebuie spitalizaţi pentru administrarea perfuziei următoare. Premedicaţia trebuie optimizată după cum este necesar[7] Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.
Gradul 4 Febră ≥ 38ºC şi/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepţia vasopresinei) şi/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP,intubaţie şi ventilaţie mecanică)	Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei: • Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumabum • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4, 5] – Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: • Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9] şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	

Tabelul 3B: Gradele de severitate SEC[1] şi gestionarea corespunzătoare pentru administrarea SUBCUTANATĂ

Gradul de severitate al SEC	**Gestionarea SEC[2]**	**Următoarea injecţie programată**
Gradul 1 Febră ≥ 38ºC	Simptomele trebuie tratate Dacă CRS durează > 48 ore după tratamentul simptomatic: • Trebuie luată în considerare dexametazona[3] și/sau tocilizumab[4,5]	Asigurați-vă că simptomele s-au remis timp de cel puțin 72 de ore înainte de următoarea doză, Se va lua în considerare administrarea premedicației cu antihistaminice, medicație antipiretică și se va monitoriza cu atenție apariția SEC
Grad 2 Febră ≥ 38°C și/sau hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau hipoxie care necesită oxigen cu debit scăzut[6] prin canulă nazală sau ventilaţie mecanică	Simptomele trebuie tratate Dacă nu apare nicio ameliorare după tratament simptomatic: • Trebuie luată în considerare dexametazona[3] și/sau tocilizumab[4,5]	Simptomele trebuie să dispară cu cel puțin 72 de ore înainte de următoarea injecție Premedicația trebuie maximizată în mod adecvat[7] iar pacienții trebuie monitorizați mai frecvent
Gradul 3	Simptomele trebuie tratate	Simptomele trebuie să dispară cu cel

Gradul de severitate al SEC	**Gestionarea SEC[2]**	**Următoarea injecţie programată**
Febră ≥ 38°C și/sau hipotensiune arterială care necesită un vasopresor (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie care necesită flux de oxigen cu debit ridicat[8] prin canulă nazală, mască facială, mască non-recirculatoare sau mască Venturi	Trebuie administrat dexametazonă[3] și tocilizumab[4,5] Dacă SEC este refractar la dexametazonă și tocilizumab: • Trebuie administrate intravenos imunosupresoare[9] alternative și metilprednisolon 1000 mg/zi, până la ameliorarea clinică	puțin 72 de ore înainte de următoarea injecție Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent și spitalizați pentru administrarea dozei următoare Premedicația trebuie maximizată în mod corespunzător[7] Dacă SEC a apărut după 5 mg sau 45 mg, doza următoare trebuie să fie 5 mg. Schema de tratament trebuie reluată după recuperare. În cazul apariției SEC de gradul 3 la administrarea următoarelor doze, se oprește definitiv tratamentul.
Gradul 4 Febră ≥ 38ºC și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilaţie mecanică)	Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumabum injecție subcutanată • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă[3] şi tocilizumab[4,5] Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă şi tocilizumab: • Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare[9] şi metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Tratament întrerupt definitiv.

---

[1] ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant şi Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy). Premedicaţia poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmaţi aceste instrucţiuni privind gestionarea lor

[2] Dacă SEC este refractar la tratament, luaţi în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară

[3] Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

[4] În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăşi 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

[5] Dacă nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor şi simptomelor de SEC după administrarea primei doze, se poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumabum, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depăşească 3 doze

[6] Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut

[7] Pentru informaţii suplimentare, consultaţi Tabelul 1

[8] Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut

[9] Riegler L et al. (2019)

V. Întreruperea tratamentului

– Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
– Reacţii toxice inacceptabile;
– Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Iniţierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie medicală.”