

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

I. Indicații terapeutice

Mosunetuzumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților 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;
- Infecții active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumab trebuie întreruptă pe perioada alăptării și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spațiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC).

Mosunetuzumab este destinat exclusiv administrării în perfuzie intravenoasă. Mosunetuzumab trebuie diluat utilizând o tehnică aseptică, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, printr-o linie de perfuzie destinată doar acestui medicament. Pentru administrarea Mosunetuzumab nu trebuie utilizate filtre de tipul celor încorporate în linia de perfuzie. Filtrele din camerele de picurare pot fi utilizate pentru a administra Mosunetuzumab.

Pentru prevenirea evenimentelor adverse severe, cum ar fi SEC sau reacțiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumab se va efectua o premedicație (tabelul 1) care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) și un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

- În primul ciclu de tratament se realizează o escaladare a dozei astfel: Ziua 1: 1 mg; Ziua 8: 2 mg; Ziua 15: 60 mg (tabelul 2);
- În ciclul 2, se va administra o singură doză de Mosunetuzumab, respectiv: Ziua 1: 60 mg;
- Începând cu ciclul 3 se administrează o singură doză: Ziua 1: 30 mg.
- Mosunetuzumab se administrează în cicluri de 21 de zile, pe parcursul a 4 ore în prima cură de tratament. Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, în ciclurile ulterioare acestea se pot administra pe parcursul a 2 ore.

Doze

Profilaxie și premedicație

Mosunetuzumab trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare.

În Tabelul 1 sunt furnizate detalii cu privire la premedicația recomandată pentru SEC și reacțiile legate de administrarea în perfuzie.

Tabelul 1

Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de perfuzia cu

Pacienți care necesită premedicație	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 Mosunetuzumab
Începând cu ciclul 3: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	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 Mosunetuzumab
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Mosunetuzumab

Doza recomandată de Mosunetuzumab pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2.

Tabelul 2

Doza de Mosunetuzumab pentru pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar

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

Durata tratamentului

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

La pacienții care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parțial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumab după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepția situației în care pacientul are reacții toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

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, Mosunetuzumab 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, Mosunetuzumab 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.

Modificarea dozei

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

Reacțiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacțiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC. În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor din tabelul 3.

Tabelul 3

Gradele de severitate SEC¹ și gestionarea corespunzătoare

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC²	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
Gradul 1 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: – Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele – Perfuzia trebuie reluată la aceeași 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 dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4,5}	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent
Gradul 2	Dacă SEC apare pe durata perfuziei:	Simptomele trebuie să se fi

Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus⁶ prin canulă nazală sau mască facială fără etanș	– Trebuie întreruptă perfuzia și 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 îmbunătățire după tratarea simptomelor: – Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4, 5}	remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicația se va optimiza după cum este necesar⁷ Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.
---	---	---

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată cu Mosunetuzumab
Gradul 3 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut⁸ prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: – Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab: – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Pacienții trebuie spitalizați pentru administrarea perfuziei următoare Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar⁷ Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.
Gradul 4 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 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 ventilație mecanică)	Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei: – Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumab – Trebuie tratate simptomele – Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab: – Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	

¹ ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedicația poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

² Dacă SEC este refractar la tratament, luați 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 depăși 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

⁵ Dacă după administrarea primei doze nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor și simptomelor de SEC, 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 Mosunetuzumab, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depășească 3 doze

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

⁷ Pentru informații suplimentare, consultați 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;
- Reacții toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”