DCI: BRENTUXIMAB

”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
  - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
  - după cel puţin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asociere cu ciclofosfamidă, doxorubicină şi prednison (CHP) pentru pacienţii adulţi cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior
- Tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină şi dexametazonă (BrECADD).

Diagnostic

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eşantioane obţinute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **<u>În Limfomul Hodgkin clasic</u>**, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:
  - computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
  - tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi si ca stadializare (în functie de accesibilitate);
  - datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
  - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;
  - testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
  - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc

definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
- chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.

- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).

- **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

- Pentru stadiul IIB cu factori de risc (eligibilitate pentru schema BrECADD), factorii de risc pot include masă mediastinală mare și/sau afectare extranodală, conform populației evaluate în studiul HD21 (menționat în Raportul ANMDMR).

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)

- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor:**
  - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
    - după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament

- Pacienţi adulţi cu **Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**
  - pacienții care nu au obtinut remisiunea completă după terapia de primă linie
  - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
    - pacientii care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar daca recaderea este dupa 12 luni de la raspunsul terapeutic complet)

- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**

- **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

- Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, stadiul III sau stadiul IV, netratat anterior

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.
- vârsta sub 18 ani

IV. TRATAMENT

- **LH netratat anterior**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
  - Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

- **LH netratat anterior – schema ADCETRIS + BrECADD**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (etoposidă (E), ciclofosfamidă (C), doxorubicină (A), dacarbazină (D), dexametazonă (D) [BrECADD]) este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de până la 6 cicluri
  - Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) trebuie administrată începând din ziua 5 a fiecărui ciclu la toți pacienții adulți cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat
  - Se recomandă pretratamentul cu dexametazonă timp de 4 zile înainte de primul ciclu de chimioterapie la pacienții cu vârsta > 40 ani sau la latitudinea medicului.
  - Profilaxia cu un antibiotic trebuie administrată de 3 ori pe săptămână pe toată perioada chimioterapiei.
  - Pentru dozele citostaticelor din BrECADD (etoposidă, ciclofosfamidă, doxorubicină, dacarbazină, dexametazonă) și eventualele reduceri de doză, consultați RCP ADCETRIS (pct. 4.2) și RCP-urile medicamentelor administrate în asociere.

- **LH recidivat sau refractar**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
  - Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.

- **LH cu risc de recidivă sau progresie**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într- un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

- **LACMs netratat anterior**
  - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
  - Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.
  - Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu brentuximab vedotin pentru pacienții cu LACMs netratat anterior

- **LACMs recidivat sau refractar**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.
- **LCCT**
  - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într- un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
  - Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
  - Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
  - Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN - 1.500/mm3; < LIN -1,5 x 10^9/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 - 1,0 x 10^9/l);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 - 500/mm3; < 1,0-0,5 x 10^9/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 10^9/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
  - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
  - se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
  - se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);

- se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- La pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- La pacienții cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
- Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
- La pacienţii cu LH netratat anterior tratați conform schemei BrECADD: 1,8 mg/kg o dată la 3 săptămâni, timp de până la 6 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea functiei pulmonare; in cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.
- Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinala (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică,

eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)

- Monitorizarea functiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atentie in cazul pacientilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.
- Alaptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicitatii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie sau după caz medici din specialitatea oncologie medicală cu avizul unui medic hematolog.”