

DCI: BRENTUXIMAB

”Protocol terapeutic corespunzător poziției 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 pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
 - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
 - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP) pentru pacienții adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratamentul pacienților adulți 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 pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IIB cu factori de risc, Stadiul III sau Stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu etoposidă, ciclofosamidă, doxorubicină, dacarbazină și dexametazonă (BrECADD).

Diagnostic

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

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:
 - computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate);
 - datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
 - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
 - testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc

- definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
- testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
 - chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea 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 importanți 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 asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor:**
 - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
 - după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament
- Pacienți adulți cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**
 - pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de primă linie
 - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
 - pacienții care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recaderea este după 12 luni de la răspunsul 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 și 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), ciclofosamidă (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, ciclofosamidă, 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 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.

- **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 (ciclofosamidă [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 pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență 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)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să între 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 aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine $\leq$ grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
 - LIN=limita inferioară a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea $\leq$ grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile 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.
- Pacienților cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an) La pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
- La pacienții 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

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție 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 funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică,

eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)

- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înainte inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masă corporală crescut.
- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză; Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și 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 indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității 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.”