DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

I. Indicaţii:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan*), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:
   - să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
   - să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.
2. incipient – in cazul tratamentului adjuvant al pacientilor adulti care prezinta boala invaziva reziduala la nivel mamar si/sau al ganglionilor limfatici, dupa tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani si terapie tintita anti-HER2.

*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

II. Criterii de includere:

a. vârstă peste 18 ani;
b. ECOG 0-2;
c. FEVS ≥ 50%.
d. pacienţi cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiţii:
   - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienţii care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
   - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienţii care nu au primit trastuzumab-emtasine în liniile anterioare.
   - neoplasm mamar local avansat inoperabil.
   - boala în evoluţie locoregională sau la distanţă, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
   - boala invaziva reziduala la nivel mamar si/sau al ganglionilor limfatici, dupa tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani si terapie tintita anti-HER2.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- pacienţi la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariţiei reacţiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecţiuni cardiace importante (pacienţii cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară

cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată şi exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

- sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- Pacienţi diagnosticaţi cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienţi cunoscuţi cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariţia unor efecte secundare care depăşesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri in total, cu exceptia cazurilor de recurenta a bolii sau toxicitati inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacţiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucţiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creşterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza iniţială este de 3.6 mg/kg)	**Doza care va trebui administrată**
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la ≤ 5 x LSN	**Gradul 3 (mai mare ca 5 până la ≤ 20 x LSN)**	**Gradul 4 (mai mare ca 20 x LSN)**
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 (> 2,5 până la < 5 x LSN; apoi se va reduce doza)	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 (< > 1,5 până la ≤ 3 X LSN)	**Gradul 3 (< > 3 până la ≤ 10 X LSN)**	**Gradul 4 (< 10 X LSN)**
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad £ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 (> LSN până la 1,5 x LSN); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 **(Numărul trombocitelor: 25000 până la < 50000/mm3)**	**Gradul 4** **(Numărul trombocitelor: < 25.000/mm3)**
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75000/mm3). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor ≥ 75.000/mm3); şi apoi se va reduce doza.

Instrucţiuni de modificare a dozei în cazul disfuncţiei ventriculare stângi

FEVS < 40%	**FEVS > 45%**	**FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este < 10% puncte sub valoarea iniţială**	**FEVS 40% până la ≤ 45% şi scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea iniţială**	**ICC simptomatică**
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea iniţială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică
Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienţii care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienţi vârstnici
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaţionale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienţii cu insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei iniţiale la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. O potenţială necesitate de ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente şi de aceea, pacienţii cu insuficienţă renală severă trebuie monitorizaţi cu atenţie.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică
Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului
În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodic). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum şi în următoarele situaţii:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.