”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicaţii:

A. Cancer gastric

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină şi fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociaţie cu paclitaxel nu este adecvat

B. Cancer hepatocelular

In monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu carcinom hepatocelular in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib.

C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

D. Cancer pulmonar fără celule mici

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

II. Stadializarea afecţiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta mutații activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

III. Criterii de includere:

1. Pacienţi cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncţiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină şi/sau fluoropirimidină

2. Pacienţi cu *carcinom hepatocelular* in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib

3. Pacienţi cu *cancer pulmonar fara celule mici* in stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*

4. Pacienţi cu *cancer pulmonar fără celule mici*, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

5. Vârsta > 18 ani

IV. Tratament şi mod de administrare

A. Cancer gastric

Tratament de linia a II-a în combinaţie cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m^2 administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 şi 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienţilor trebuie să li se efectueze hemograma completă şi biochimia sangvină în vederea evaluării funcţiei hepatice.

Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicaţie cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicaţia trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacţie asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicaţie cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol şi dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza si modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute in protocolul acestui produs.

D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

Tratament de linia a II în combinație cu docetaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă

prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15**: ≥ 1,0 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L **Zilele 8 şi 15:** ≥ 75 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

	Criterii
Neutrofile	**Ziua 1**: ≥ 1,5 x 10^9/L
Trombocite	**Ziua 1**: ≥ 100 x 10^9/L
Bilirubină	≤ 1,5 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	**Fără metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 3 x LSVN **Cu metastaze hepatice**: ALT/AST ≤ 5 x LSVN

Modificarea dozelor:

1. Reacţii asociate administrării în perfuzie: În cazul reacţiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienţilor trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB şi tratată în funcţie de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obţinerea controlului medicamentos al TA

3. Proteinurie: Pacienţii trebuie monitorizaţi în vederea depistării apariţiei sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este ≥ 2+ la testul cu bandeletă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza inițială RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situaţii:

proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiţii de siguranţă cu terapie antihipertensivă

la pacienţii la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever

la pacienţii la care survin perforaţii gastro-intestinale

în cazul apariţiei sângerărilor de grad 3 sau 4

dacă apar fistule spontane

dacă apar reacţii asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4

progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puţin 4 săptămâni înainte de o intervenţie chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicaţii ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”