”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN

I. Indicații terapeutice

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.
- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractar, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) netratat anterior.

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin unui regim anterior de chimioterapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecţii active grave;
- Polatuzumab Vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl) (conform RCP bendamustină)
- Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/µl sau, respective, la < 75000/µl) (conform RCP bendamustină)

IV. Tratament

DLBCL netratat anterior

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP), urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie;
- Fiecare ciclu de tratament dureaza 21 de zile;
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.
  -

Doze recomandate:

- Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab 375 mg/m², ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m² și prednison 100 mg/zi, se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doza de **1,8 mg/kg** în Ziua 1 a ciclurilor 1-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu. Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamida și doxorubicina pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1, după administrarea prednisonului;

- Prednisonul este administrat în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu;
- Ciclurile 7 și 8 constau din rituximab în monoterapie.

-

DLBCL recidivat sau refractar

- Se administreaza 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu bendamustină;
- Fiecare ciclu de tratament dureaza 21 de zile;
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

Doze recomandate:

- Polatuzumab Vedotin administrat intravenos, in doza de **1,8 mg/kg**, în Ziua 2 a ciclului 1 și Ziua 1 a ciclurilor 2-6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu;
- Rituximab administrată intravenos, in doză de 375 mg/m² în Ziua 1 a ciclurilor 1-6;
- Bendamustina administrată intravenos, in doză de 90 mg/ m²/zi, în Zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în Zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2-6.

Doze omise sau întârziate:

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab Vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

Modificări ale dozei:

Viteza de perfuzie a Polatuzumab Vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție adversă la administrarea perfuziei. Polatuzumab Vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

Reacţiile adverse enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă 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 Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

Există diferite modificări potențiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienții cu DLBCL netratat anterior și la cei care sunt recidivanți sau refractari.

Modifiări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP):

Indicație	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 2[a]	Neuropatie senzorială: • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie,
	Gradul 3[a]	Neuropatie senzorială: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 2. • Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. Neuropatie motorie: • Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunătăţirea la Grad ≤ 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. • Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariției concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus.
	Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.

Indicație	Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei

R/R DLBCL	Gradul 2–3	• Întrerupeți dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. • Dacă s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluați Polatuzumab Vedotin la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg. • Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți Polatuzumab Vedotin . • Dacă nu s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeți Polatuzumab Vedotin .
	Gradul 4	Întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.

[a] R-CHP poate continua să fie administrat.

Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin, chimioterapie și rituximab în controlul mielosupresiei:

Indicație	Severitatea mielosupresiei	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior	Gradul 3–4 Neutropenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când ANC* se ameliorează la > 1000/µl. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl după Ziua 7: • reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
	Gradul 3–4 Trombocitopenie	Întrerupeţi întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei. Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7: • reluați întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. • dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%.
DLBCL R/R	Gradul 3-4 Neutropenie[1]	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea ANC revine la > 1000/µl. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor. Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2.
	Gradul 3-4 Trombocitopenie[1]	Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la >75000/µl. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor. Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl după Ziua 7: • reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m^2 la 70 mg/m^2 sau de la 70 mg/m^2 la 50 mg/m^2. • dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m^2, întrerupeți tot tratamentul.

[1]În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul reacţiilor legate de perfuzie (IRR):

*ANC: număr absolut de neutrofile

Indicație	Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu	Modificarea dozei
DLBCL netratat anterior și DLBCL R/R	Gradul 1–3 IRR	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin şi administraţi tratament de susţinere. Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin . În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurenţa oricăror simptome de grad 3, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin . În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absenţa reacţiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate crescută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute. Pentru următorul ciclu, administraţi în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacţii legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administraţi premedicaţie pentru toate ciclurile.
	Gradul 4 IRR	Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin imediat. Administraţi tratament de susţinere. Întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
Infecții active severe.

Contraindicații legate de tratamentul cu rituximab:

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

Contraindicații legate de tratamentul cu ciclofosfamidă:

- hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
- infecții acute
- aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
- infecție a tractului urinar
- toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
- obstrucție a debitului urinar
- sarcină
- alăptare
- persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc

Contraindicații legate de tratamentul cu doxorubicină

- Hipersensibilitate la substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţi.

Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:

- Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline
- Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie
- Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione
- Infecţie generalizată
- -Insuficienţă hepatică severă
- Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendinţă hemoragică crescută
- Alăptarea

Contraindicații legate de tratamentul cu bendamustină

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumerați
- Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl

Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, și poate afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină. Așadar, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului.

S-au raportat reactivări ale unor infecții latente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecții bacteriene, fungice sau virale și trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecțioasă pe durata tratamentului. Polatuzumab Vedotin nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active grave.

Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul.

Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.

Pacientele cu potenţial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză. Pacienții cu partenere având potenţial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului. și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză

Precizări legate de asocierea Polatuzumab Vedotin cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină:

Înainte de inițierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie supuși testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puţin statusul AgHBs şi statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienţii cu forma activă a hepatitei B nu trebuie trataţi cu medicamentul rituximab. Pacienţii la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultaţi de către specialişti în boli hepatice înainte de a începe tratamentul şi trebuie să fie

monitorizaţi şi controlaţi conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite și de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.

Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină și trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multipla (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).

Pacienţii cu insuficienţă hepatica severă nu trebuie să primească doxorubicină.

Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia şi/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentraţia serică de acid uric poate creşte. În cazul apariţiei hiperuricemiei trebuie iniţiat tratamentul antihiperuricemic.

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Toxicitate inacceptabilă;
- Decizia pacientului.
-

VI. Prescriptori

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”