

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 387, cod (L01XC38): DCI ISATUXIMABUM

I. Indicația terapeutică - MIELOM MULTIPLU

II. Criterii de includere

A. În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, care au beneficiat de minim două tratamente anterioare, inclusiv lenalidomidă și un inhibitor de proteazom și care au demonstrat progresia bolii sub ultimul tratament administrat. **(includere necondiționată)**

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 160 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

B. În asociere cu carfilzomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară. **(face obiectul unui contract cost volum).**

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța/substanțele activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea
- Vârsta sub 18 ani

III. Tratament

Isatuximabum trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, într-un mediu clinic în care sunt disponibile echipamente de resuscitare.

Premedicație

Înainte de administrarea isatuximabum în perfuzie, trebuie utilizată premedicație cu următoarele medicamente, în scopul de a reduce riscul și severitatea reacțiilor adverse la administrarea perfuziei:

- Dexametazonă 40 mg administrată oral sau intravenos (sau 20 mg oral sau intravenos la pacienți cu vârsta ≥ 75 ani): atunci când este administrată în asociere cu isatuximabum și pomalidomidă.
- Dexametazonă 20 mg (cu administrare intravenoasă în zilele perfuziilor cu isatuximabum și/sau carfilzomib și cu administrare orală în celelalte zile): atunci când este administrată în asociere cu isatuximabum și carfilzomib.
- Montelukast 10 mg cu administrare orală (sau echivalent), cel puțin în ciclul 1
- Paracetamol 650 mg până la 1000 mg administrat oral (sau echivalent)
- Antagoniști ai H₂ (ranitidină 50 mg i.v. sau echivalent [de exemplu, cimetidină]) sau inhibitori ai pompei de protoni cu administrare orală (de exemplu, omeprazol, esomeprazol)
- Difenhidramină 25 mg până la 50 mg cu administrare intravenoasă sau orală (sau echivalent [de exemplu cetirizină, prometazină, dexclorfeniramină]). Administrarea intravenoasă este de preferat, cel puțin în cazul primelor patru perfuzii

Doza de dexametazonă recomandată mai sus (administrată oral sau intravenos) corespunde dozei totale care trebuie administrată doar o singură dată înainte de perfuzie, ca parte a premedicației și a tratamentului de bază, înainte de administrarea isatuximabum și a pomalidomidei, respectiv a isatuximabum și carfilzomib.

Premedicația recomandată trebuie administrată cu 15-60 de minute înainte de inițierea perfuziei cu isatuximabum. Este posibil ca pacienții care nu prezintă o reacție asociată cu administrarea perfuziei la primele 4 administrări de isatuximabum să necesite o abordare diferită a premedicației ulterioare.

Managementul neutropeniei

În scopul de a diminua riscul de neutropenie, trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (de exemplu G-CSF). În caz de neutropenie de gradul 4, administrarea isatuximabum trebuie temporizată până la momentul în care numărul de neutrofile crește la valori de minim $1,0 \times 10^9/l$.

Prevenirea infecțiilor

Profilaxia antibacteriană și antivirală (cum este profilaxia herpes zoster) trebuie avută în vedere în timpul tratamentului.

Doze

Doza recomandată de isatuximabum este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în asociere cu pomalidomidă și dexametazonă (Isa-Pd) , respectiv în asociere cu carfilzomib și dexametazonă (Isa-Kd)

Tabelul 1 – Schema de administrare pentru isatuximabum Isa-Pd și Isa-Kd

<u>Cicluri de tratament</u>	<u>Schema de administrare</u>
Ciclul 1	Zilele 1, 8, 15 și 22 (săptămânal)
Ciclul 2 și ulterior	Zilele 1, 15 (la interval de 2 săptămâni)

Fiecare ciclu de tratament se desfășoară pe parcursul unei perioade de 28 zile. Tratamentul se repetă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Schema de administrare trebuie respectată cu strictețe. Dacă o doză planificată de isatuximabum este omisă, se administrează doza cât mai curând posibil și se ajustează schema de tratament în consecință, menținând intervalul dintre doze.

Nu se recomandă scăderea dozei de isatuximabum.

Isatuximabum se administrează intravenos.

Prepararea soluției perfuzabile trebuie efectuată în condiții aseptice.

- Doza (exprimată în mg) de concentrat isatuximabum trebuie calculată în funcție de greutatea corporală a pacientului (măsurată înainte de fiecare ciclu de tratament, pentru ca doza administrată să fie ajustată în consecință). Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon pentru a obține doza necesară pentru pacient.
- Flacoanele de concentrat isatuximabum trebuie verificate vizual înainte de diluare, pentru a se asigura că nu conțin particule și nu prezintă modificări de culoare.

- A nu se agita flacoanele.
- Volumul de diluant egal cu volumul necesar de concentrat isatuximabum trebuie îndepărtat dintr-o pungă de 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 5%.
- Volumul adecvat de concentrat isatuximabum trebuie extras din flaconul isatuximabum și diluat în punga de perfuzie a 250 ml, care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 5%.
- Punga de perfuzie trebuie să fie fabricată din poliolefine (PO), polietilenă (PE), polipropilenă (PP), clorură de polivinil (PVC) cu di (2-etilhexil) ftalat (DEHP) sau etilen-acetat de vinil (EVA).
- Omogenizați soluția diluată, prin mișcări blânde de răsturnare a pungii de perfuzie.

Vitezele de administrare a perfuziei

După diluție, perfuzia cu isatuximabum trebuie administrată intravenos, cu o viteză de administrare a perfuziei prezentată în tabelul 2 de mai jos. Creșterea progresivă a vitezei de administrare a perfuziei trebuie avută în vedere numai în absența reacțiilor asociate cu administrarea perfuziei

Tabelul 2 – Vitezele de administrare a isatuximabum în perfuzie

	Volumul soluției diluate	Viteză inițială	Absența reacției asociate cu administrarea perfuziei	Creștere progresivă a vitezei de administrare a perfuziei	Viteză maximă
Prima perfuzie	250 ml	25 ml/oră	Timp de 60 de minute	25 ml/oră la interval de 30 minute	150 ml/oră
A doua perfuzie	250 ml	50 ml/oră	Timp de 30 de minute	50 ml/oră timp de 30 minute, apoi creștere cu 100 ml/oră	200 ml/oră
Perfuzii ulterioare	250 ml	200 ml/oră	—	—	200 ml/oră

Dacă pacienții prezintă reacții asociate cu administrarea perfuziei, sunt necesare ajustări ale modului de administrare

- La pacienții care necesită intervenție (reacții moderate la administrarea perfuziei, de gradul 2), trebuie avută în vedere o întrerupere temporară a perfuziei și administrarea unui tratament simptomatic suplimentar. După ameliorarea simptomului până la gradul ≤ 1 (ușor), perfuzia cu Isatuximabum poate fi reluată, în condițiile unei viteze de administrare reduse la jumătate din 6 viteza inițială, sub monitorizare atentă și tratament de susținere, după caz. Dacă simptomele nu reapar după 30 de minute, viteza de perfuzie poate fi mărită până la viteza inițială și apoi majorată progresiv, după cum se arată în tabelul 3.
- Dacă simptomele nu se remit rapid sau nu se ameliorează până la gradul ≤ 1 după întreruperea perfuziei cu Isatuximabum, persistă sau se agravează în pofida administrării de medicamente adecvate sau necesită spitalizare ori prezintă risc vital, tratamentul cu Isatuximabum trebuie oprit definitiv și trebuie instituit tratamentul de susținere suplimentar, după caz.
- În caz de reacții de hipersensibilitate sau reacții asociate perfuziei de grad ≥ 3 , tratamentul cu Isatuximabum trebuie oprit definitiv.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG):

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5}
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Isatuximabum se întrerupe în următoarele situații:

- Progresia bolii, documentată conform criteriilor internaționale de răspuns în mielomul multiplu, situație în care beneficiul clinic al continuării tratamentului este considerat pierdut.
- Apariția unei toxicități inacceptabile, care nu poate fi controlată prin măsuri standard, inclusiv:
 - reacții de hipersensibilitate sau reacții la administrare de grad ≥ 3 ;
 - neutropenie, trombocitopenie, anemie sau limfopenie severe, persistente în ciuda reducerii intensității tratamentului, întreruperii temporare și/sau tratamentului suportiv adecvat;
 - infecții severe (ex.: pneumonie, infecții respiratorii inferioare sau superioare complicate, gripă severă) care contraindică continuarea terapiei.
- Toxicitate recurentă sau persistentă, care nu se remite după două întreruperi temporare sau nu permite reluarea în condiții de siguranță.

VI. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, de către medicii din specialitatea oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”