**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM**

## I. Indicaţii

### A. Cancer mamar în stadiu incipient

Ribociclibum în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonali (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurenţă. La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbaţi, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

### B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic

Ribociclib este indicat:

1. În tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 al factorului de creştere epidermică (HER2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu inhibitori de aromataza, în absenţa crizei viscerale[*] simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt.
2. În tratamentul femeilor cu cancer mamar, in stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de crestere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonala anterioară.

---

[*] În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

- paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

## II. Criterii de includere:

### A. Cancer mamar în stadiu incipient

- Femei și bărbați diagnosticați cu cancer al glandei mamare în stadii incipiente de boala (II-III), cu receptori hormonali (RH) pozitivi si HER2 negativ, cu risc crescut de recurenta definit mai jos. Ribociclib este administrat împreună cu un inhibitor de aromatază, iar la femeile in premenopauza, precum si la bărbați, se asociază si analog GNRH – goserelin.

**Categoriile de pacienți cu risc crescut de recurenta**, specific pentru acest tratament si indicație, sunt următoarele:

- **stadiul IIB-III (indiferent de statusul ganglionar sau alți factori de risc)**:
  - Std. IIB – T2N1 / T3N0;
  - Std. IIIA – T0N2,T1N2,T2N2/T3N1,T3N2;
  - Std. IIIB – T4N0,T4N1,T4N2;
  - Std. IIIC – oriceTN3

**SAU**

- **stadiul IIA (cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu alți factori de risc prezenți):**
  - ganglioni limfatici invadați – T0N1 sau T1N1,
  - fără ganglioni limfatici invadați – T2N0, împreună cu:
    - grad histologic - G3 sau
    - grad histologic - G2, cu oricare unul / ambele criterii de mai jos prezente:
      - ✓ Ki67 ≥20%
      - ✓ risc înalt la testul de semnătură genetică

– Vârsta peste 18 ani.

– Status de performanță ECOG 0 sau 1.

– Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

– EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului – tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacientele cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

**B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

- Cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenți (expresie pozitiva) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu.
- Vârsta peste 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
- EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului – tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

## III. Criterii de excludere:

**A. Cancer mamar în stadiu incipient**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Interval QTcF pe EKG peste 450ms.

**B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.
- Interval QTcF pe EKG peste 450ms.

**IV. Tratament:**

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

**A. Cancer mamar în stadiu incipient**

Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate filmate a 200 mg) de ribociclib, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, ribociclib trebuie administrat până la finalizarea a 3 ani de tratament sau până la reapariția bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Atunci când ribociclib este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA), IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru IA pentru detalii suplimentare.

La femeile în pre- sau perimenopauză sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

**B. Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicatia concomitenta (hormonoterapia) va fi utilizata in dozele cunoscute si recomandate in Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromataza sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

**V. Monitorizarea tratamentului (pentru ambele indicații):**

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului

ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne şi simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive.

**VI. Întreruperea tratamentului (pentru ambele indicații):**

- Progresia **/ Recidiva** bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic).
- Toxicități inacceptabile.
- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi.

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.”