

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 188 cod (L01XX45): DCI CARFILZOMIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

- În combinație cu daratumumab și dexametazonă, cu lenalidomidă și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.
- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alaptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu daratumumab și cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m² (maxim = 123 mg)
- Începând cu ciclul 2 de tratament, se administrează 56 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Daratumumab:

- Daratumumab se administrează intravenos în doză de 16 mg/kg greutate corporală reală; cu o doză

- fracționată de 8 mg/kg în zilele 1 și 2 ale ciclului 1 de tratament. Ulterior, daratumumab se
- administrează în doză de 16 mg/kg o dată pe săptămână în zilele 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament
- și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de
- tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la
- progresia bolii.
- Alternativ, daratumumab poate fi administrat subcutanat în doză de 1800 mg în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 1 de tratament și în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclului 2 de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni timp de 4 cicluri de tratament (ciclurile 3 - 6 de tratament) și, apoi, o dată la 4 săptămâni în ciclurile rămase sau până la progresia bolii

În zilele în care se administrează mai mult de unul dintre aceste medicamente, ordinea recomandată de administrare este următoarea: dexametazonă, medicamente pre-perfuzie pentru daratumumab, carfilzomib, daratumumab și medicamente post-perfuzie pentru daratumumab

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomidă și cu dexametazonă

Un ciclu terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg). * Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doza de 56 mg/m² (maxim 123 mg)
- În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu
- Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de carfilzomib din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

- se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1-21
- Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazonă

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16);
urmează 12 zile pauză (ziua 17 - 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este tolerată, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg). *Alternativ carfilzomib se poate administra săptămânal în doză de 70 mg/m^2 (maxim 154 mg)

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute - 4 ore înainte de carfilzomib.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până când apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală - pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomandă profilaxia antitrombotică - după evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare și monitorizare hidro-electrolitică

Hidratare adecvată înainte de administrarea dozei în cazul ciclului 1 de tratament, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liză tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi timp de 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte de administrarea fiecărei doze din ciclul 1)
- Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de starea clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă la momentul începerii tratamentului sau la care există riscul apariției insuficienței cardiace

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înaintea începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICĂRI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse apărute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Toxicitate hematologică	Măsură recomandată
• Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$, se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare $< 0,5 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
• Neutropenie febrilă • Număr absolut de neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$ și temperatura corporală măsurată la nivel bucal $> 38,5^\circ C$ sau două măsurători consecutive $>$	• Se întrerupe administrarea • Dacă numărul absolut de neutrofile revine la nivelul inițial și dacă febra dispare, se reia tratamentul cu aceeași doză

38,0°C pe durata a 2 ore	
• Număr de trombocite $< 10 \times 10^9/l$ sau semne de sângerare cu trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea - Dacă nivelul revine $\geq 10 \times 10^9/l$ și/sau sângerarea este controlată se continuă cu aceeași doză • Pentru scăderi ulterioare $< 10 \times 10^9/l$, se respectă recomandările anterioare și se are în vedere următoarea doză mai mică pentru reinițierea tratamentului cu carfilzomib
Toxicitate nehematologică (renală)	Măsură recomandată
• Nivel al creatininei serice $\geq 2 \times$ nivelul inițial sau • Clearance al creatininei < 15 ml/min (sau clearance-ul creatininei scade $\leq 50\%$ față de nivelul inițial) sau necesitatea inițierii dializei (vezi pct. 4.4)	• Se întrerupe administrarea și se continuă monitorizarea funcției renale (creatinina serică sau clearance al creatininei) - Tratamentul cu carfilzomib se reia când îmbunătățirea funcției renale atinge un nivel în limita a 25% față de inițial; se reinițiază tratamentul cu următoarea doză mai mică • La pacienții dializați tratați cu Kyprolis, doza trebuie administrată după efectuarea dializei
Alte tipuri de toxicitate nehematologică	Măsură recomandată
• Toate celelalte tipuri de toxicitate nehematologică de grad 3 sau 4 (vezi pct. 4.4)	• Se oprește tratamentul până la remisiunea acestora sau până la revenirea la nivelul inițial • Se are în vedere reinițierea următorului tratament planificat cu următoarea doză mai mică^a

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doză de carfilzomib	Prima reducere de doză	A doua reducere de doză	A treia reducere de doză
Carfilzomibum + daratumumab + dexametazona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ²
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27 mg/m ²	20 mg/m ²	15 mg/m ²	-
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona (administrare săptămânală)	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² a
Carfilzomibum + dexametazona	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²	27 mg/m ² a
Carfilzomibum + dexametazona (administrare săptămânală)	70 mg/m ²	56 mg/m ²	45 mg/m ²	36 mg/m ²

Durata perfuziei cu carfilzomibum rămâne neschimbata pe perioada reducerii dozei. Dacă simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se întrerupe.

V. MONITORIZARE

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (dacă se impune)
- hemoleucograma completă
- coagulogramă
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- afecțiuni cardiace
 - pacienții cu semne/simptome de insuficiența cardiacă cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (în ultimele 4 luni), și pacienții cu angină sau aritmii necontrolate trebuie evaluați cardiologic înaintea începerii tratamentului pentru optimizarea statusului (atenție particulară pe tensiunea arterială și managementul lichidelor); ulterior, trebuie tratați cu grijă, rămânând sub strictă observație .
 - riscul de insuficiență cardiacă este mai mare la pacienții peste 75 ani
 - se oprește carfilzomibum în cazul evenimentelor adverse gr 3 și 4 până la recuperare; se reia cu o doză redusă în funcție de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos - pacienții cu risc sau cu antecedente trebuie atent monitorizați; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatică și renală - evaluare inițială și monitorizare ulterioară a probelor hepatice și renale
- metode contraceptive pentru femeile la vârstă fertilă

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiacă: insuficiență cardiacă; infarct miocardic; ischemie miocardică; hipertensiune arterială
- toxicitate pulmonară: dispnee; hipertensiune pulmonară; infecții
- toxicitatea renală: insuficiență renală acută
- toxicitate hepatică

- toxicitate hematologica: trombocitopenie și hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liză tumorală
- reacții alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

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 Disparația oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și :: 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 proteina 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 proteina 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.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialiști / primari hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.