

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 388 cod (L01XX60): DCI TALAZOPARIBUM

I. INDICAȚIE: CANCER MAMAR (face obiectul unui contract cost-volum):

Talazoparibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mutații germinale BRCA1/2 , care au cancer mamar metastatic sau avansat local, HER2-negativ. Pacienții trebuie să fi fost anterior tratați cu antraciclină și/sau un taxan în context (neo)adjuvant, avansat local sau metastatic, exceptând situația în care aceste tratamente nu erau adecvate pentru pacienți. Pacienții cu cancer mamar cu receptori hormonali (RH) pozitivi trebuie să fi fost tratați anterior cu o terapie endocrină sau să fi fost considerați neadecvați pentru terapia endocrină.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Cancer mamar metastatic sau avansat local, HER2-negativ, cu mutații BRCA1 sau BRCA2
- Tratament anterior cu antraciclină și/sau un taxan în context (neo)adjuvant, avansat local sau metastatic, exceptând situația în care aceste tratamente nu erau adecvate pentru pacienți
- Pacienții cu cancer mamar cu receptori hormonali (RH) pozitivi trebuie să fi fost tratați anterior cu o terapie endocrină sau să fi fost considerați neadecvați pentru terapia endocrină
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG PS 0-2

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Sarcină sau alăptare.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Absența mutațiilor BRCA1 sau BRCA2
- Carcinom mamar HER2 pozitiv

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Doza recomandată este de 1 mg Talazoparib, o dată pe zi. Pentru a evita contactul cu conținutul capsulei, capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau dizolvate. Acestea pot fi luate cu sau fără alimente.

Pacienții trebuie tratați până când apare progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Dacă pacientul vomită sau omite o doză, nu trebuie luată o doză suplimentară. Următoarea doză prescrisă trebuie luată la ora obișnuită.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Pentru a gestiona reacțiile adverse la medicament trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului sau reducerea dozei, în funcție de gravitate și de starea clinică. Reducerile recomandate ale dozei sunt indicate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări ale dozei pentru toxicități

	Nivelul dozei
Doza inițială recomandată	1 mg (o capsulă de 1 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	0,75 mg (trei capsule de 0,25 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	0,5 mg (două capsule de 0,25 mg) o dată pe zi
A treia reducere a dozei	0,25 mg (o capsulă de 0,25 mg) o dată pe zi

Înainte de începerea tratamentului cu Talazoparib trebuie efectuată hemoleucograma iar apoi lunar sau după cum este indicat clinic (Tabelul 2).

Tabelul 2. Modificarea dozei și management

	Opriți Talazoparib până când nivelul se remite la	Reluați Talazoparib
Hemoglobină < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Reluați Talazoparib cu următoarea doză mai mică
Număr de trombocite < 50000/μl	≥ 75000/μl	
Număr de neutrofile < 1000/μl	≥ 1500/μl	
Reacție adversă non-hematologică de Grad 3 sau Grad 4	≤ Grad 1	Luați în considerare reluarea Talazoparib cu următoarea doză mai mică sau opriți tratamentul

Tratamentul concomitent cu inhibitori de glicoproteină P (P-gp)

Inhibitorii puternici ai P-gp pot duce la expuneri crescute la talazoparib. Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai P-gp în timpul tratamentului cu talazoparib trebuie evitată. Administrarea concomitentă trebuie avută în vedere numai după o evaluare atentă a potențialelor beneficii și riscuri.

Dacă administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al P-gp este inevitabilă, doza de Talazoparib trebuie redusă la următoarea doză mai mică. Atunci când inhibitorul puternic al P-gp este întrerupt, doza de Talazoparib trebuie crescută (după 3-5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului P-gp) până la doza utilizată anterior inițierii inhibitorului puternic al P-gp.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq 1 \times$ limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) $>$ LSN, sau bilirubina totală $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice AST), insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală $> 1,5$ până la $3,0 \times$ LSN și orice AST) sau severă (bilirubina totală $> 3,0 \times$ LSN și orice AST).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară ($60 \text{ ml/minut} \leq \text{clearance-ul creatininei [CrCl]} < 90 \text{ ml/minut}$).

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($30 \text{ ml/minut} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/minut}$), doza inițială recomandată de Talazoparib este de 0,75 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă ($15 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$), doza inițială recomandată de Talazoparib este de 0,5 mg o dată pe zi.

Talazoparib nu a fost studiat la pacienții cu $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$, sau pacienții care necesită hemodializă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 de ani).

VI. DURATA TRATAMENTULUI

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii, deces sau până la apariția toxicității inacceptabile.

VII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- Esecul tratamentului (pacienți cu progresie radiologică, în absența beneficiului clinic)
- Efecte secundare (toxice) nerecuperate
- Decizia medicului
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

VIII. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”