”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 337, cod (L03AX03): DCI VACCIN BCG

I. Indicația terapeutică

Tratarea tumorilor vezicale superficiale, epiteliale, neinvazive (carcinom urotelial Ta, Tis, T1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament:

1. Criterii de includere:

- Pacienti cu carcinom urotelial al vezicii urinare non-invaziv confirmat histopatologic, după rezecția trans-uretrala a unei formațiuni tumorale vezicale in stadii incipiente:
  - tratamentul curativ al carcinomului in situ;
  - tratamentul profilactic al recidivei:
    - carcinomului urotelial limitat la mucoasă – Ta G1-G2 în caz de tumoră multifocală și/sau recidivantă; Ta G3;
    - carcinomului urotelial invaziv în lamina propria, dar nu în musculatura vezicii urinare (T1);
    - carcinomului in situ.

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Prezenta sindromului infecțios urinar
- Hematurie macroscopica prezenta.
- Infecție activa BK (tuberculoza activa, diagnosticata)

III. Tratament

Forma prezentare: pulbere și solvent pentru suspensie intravezicală

Doza si mod de administrare:
O doză de VACCIN BCG, corespunzătoare unei doze utilizate pentru 1 infuzie (instilație) endovezicală, corespunde conținutului unei fiole sau unui flacon (100 mg) reconstituit în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu.
Administrarea în vezică trebuie efectuată nu mai devreme de 14 zile după prelevarea unui eșantion pentru biopsie din tumora sau membrana mucoasă a vezicii urinare sau după rezectța transuretrală a tumorii vezicii urinare (RUT).

<u>Tratament adjuvant</u>
Tratamentul cu BCG trebuie inițiat la aproximativ 2 – 3 săptămâni după rezecția transuretrală (RTU) sau biopsia vezicală și fără cateterizare traumatică; se va repeta la intervale săptămânale timp de 6 săptămâni. Cel puțin în cazul tumorilor cu risc mare, această terapie trebuie urmată de tratamentul de întreținere.

<u>Tratament de întreținere</u>
Pe baza studiilor clinice, terapia de întreținere după inițiere este foarte recomandată. Schema de întreținere recomandată constă din 3 instilații intravezicale săptămânale administrate timp de cel puțin 1 an și până la 3 ani în lunile 3, 6, 12, 18, 24, 30 și 36. În această schemă se administrează până la 27 instilații de-a lungul unei perioade de trei ani. Deși tratamentul de

întreținere reduce recurența și ar putea reduce progresia, este posibil ca reacțiile adverse și disconfortul tratamentului să surclaseze beneficiile pentru unii pacienți. Astfel, evaluarea raportului beneficiu/risc și luarea în considerare a preferințelor pacientului sunt importante înainte de începerea sau continuarea tratamentului de întreținere. Necesitatea terapiei de întreținere trebuie să fie evaluată ulterior o dată la fiecare 6 luni după primul an de tratament în funcție de clasificarea tumorală și de răspunsul clinic.

Pacienților tratați cu BCG trebuie să li se dea prospectul și cardul de alertă pentru pacient.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- BCG nu trebuie utilizat la pacienții imunosupresați sau la cei cu deficiențe imunitare congenitale sau dobândite datorate unei afecțiuni concomitente (de exemplu serologie HIV pozitivă, leucemie, limfom), terapiei anticanceroase (de exemplu citostatice, radioterapie) sau terapiei imunosupresoare (de exemplu corticosteroizi).
- BCG nu trebuie administrat persoanelor cu tuberculoză activă. Riscul de tuberculoză activă trebuie exclus prin anamneza adecvată și, dacă este indicat, prin teste diagnostice conform liniilor directoare locale.
- Antecedente de radioterapie a vezicii urinare.
- Tratamentul cu BCG este contraindicat la femeile care alăptează.
- BCG nu trebuie instilat înainte de 15 – 21 zile după o RTU, o biopsie vezicală sau o cateterizare traumatică.
- Perforație vezicală care ar putea avea drept rezultat un risc crescut de infecții sistemice severe.
- Infecție acută a tractului urinar.

Leucocituria izolată asimptomatică și bacteriuria asimptomatică nu sunt contraindicații pentru terapia intravezicală cu BCG, iar tratamentul profilactic cu antibiotice nu este necesar.

V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:

Produsul nu poate fi utilizat intravenos, subcutanat sau intramuscular.

În timpul tratamentului cu BCG, administrarea de antibiotice cu posibil efect bactericid asupra bacililor, derivaților acidului acetilsalicilic (aspirina) și unele medicamente antitrombotice trebuie limitată.

După administrare, trebuie crescută cantitatea de lichide consumată în decurs de 24 de ore de la prima urinare.

Posibilitatea infecțiilor sistemice severe cu BCG și a necesității tratamentului tuberculostatic trebuie să fie luată în considerare înainte de instituirea terapiei cu BCG, în special la pacienții vârstnici și la pacienții cu insuficiență hepatică. Infecții/reacții sistemice severe cu BCG au fost raportate la mai puțin de 5 %. Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces.

Spre deosebire de infecțiile sistemice, sindromul Reiter se prezintă sub forma unei reacții în principal imunomediate, care nu este neapărat cauzată de BCG diseminat, ci ar putea fi declanșată și de BCG localizat în tractul urinar.

Febră sau hematurie masivă – tratamentul trebuie amânat până la remisia febrei sau a hematuriei masive.

Capacitate vezicală mică – riscul de contracție a vezicii urinare poate crește la pacienții cu capacitate vezicală mică.

HLA-B27 – pacienții cu HLA-B27 pozitiv pot avea risc crescut de apariție a artritei reacționale sau a sindromului Reiter.

Exacerbarea infecției cu BCG latente (inclusiv diagnostic tardiv)
Au existat raportări de cazuri unice în care bacteriile BCG au persistat în organism mai mulți ani. Aceste infecții cu BCG latente s-ar putea exacerba după mai mulți ani de la infecția inițială, prezentându-se în special sub forma pneumonitei granulomatoase, a abceselor, a anevrismelor infectate și a infecțiilor de la nivelul implanturilor, al grefelor sau al țesuturilor înconjurătoare. Pacientul trebuie să fie informat cu privire la posibilitatea exacerbării tardive a infecțiilor cu BCG latente și trebuie să fie educat cu privire la acțiunile care se impun dacă apar simptome cum sunt febra și scăderea în greutate cu cauză necunoscută. Dacă se suspectează exacerbarea unei infecții cu BCG latente, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

Pacienți vârstnici
Administrarea BCG la pacienții vârstnici nu este contraindicată. Totuși, riscul unei infecții/reacții sistemice la BCG trebuie să fie luat în considerare înainte de efectuarea primei administrări. Pacienții vârstnici pot suferi de insuficiență renală sau hepatică care ar pute influența tratamentul cu medicamente tuberculostatice în cazul unei infecții/reacții la BCG sistemice severe. De asemenea, se recomandă prudență deosebită în cazul pacienților vârstnici cu stare generală redusă.

Sarcină
BCG nu se recomandă în timpul sarcinii.

Pacienți care au contact cu persoane imunodeprimate – pacienții tratați cu BCG trebuie să ia măsuri de igienă adecvate dacă intră în contact cu persoane imunodeprimate. M. bovis este mai puțin patogenică decât M. tuberculosis și încă nu s-a raportat transmiterea de la o persoană la alta, însă nu poate fi exclusă, în special la pacienții imunodeprimați.

Transmitere sexuală
Până în prezent, nu a fost raportată transmiterea pe cale sexuală a BCG, dar se recomandă abstinența sexuală timp de 48 de ore după administrarea produsului și utilizarea prezervativelor timp de cel puțin 1 săptămână după administrare.

Reacții adverse/infecții sistemice severe
Este dificil de făcut deosebirea dintre o infecție cu BCG și o reacție imună la BCG, deoarece simptomele sunt foarte similare la început. Spre deosebire de aceasta, o reacție la BCG

sistemică tranzitorie este o reacție adversă foarte frecventă care trebuie să fie diferențiată. Semnele și simptomele clinice ale unei infecții/reacții la BCG în stadiu incipient sunt febră > 39,5 °C timp de cel puțin 12 ore, febră > 38,5 °C timp de cel puțin 48 ore și înrăutățirea stării generale. Semnele tipice ale unei infecții sunt apariția următoarelor: pneumonie miliară, hepatită granulomatoasă, valori anormale ale testelor funcționale hepatice (în special creșterea valorilor fosfatazei alcaline), disfuncții organice (altele decât ale tractului genito-urinar) cu inflamație granulomatoasă la biopsie, în timp. Dacă se suspectează o infecție sistemică, trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase. Infecția cu BCG poate duce la deces. Deși simptomele unei infecții sistemice cu BCG nu sunt diferite de tuberculoză, nu este necesară izolarea pacientului, deoarece M. bovis este mai puțin patogenică la om decât M. tuberculosis.

În cazul exacerbării unei infecții latente, pacienții se prezintă de obicei cu simptome de febră și scădere ponderală cu cauză necunoscută. Mai multe raportări de caz arată că diagnosticul este dificil de stabilit, deoarece simptomele variază și medicii nu suspectează o legătură cauzală cu infecția cu BCG. Diagnosticul corect și precoce și, în consecință, tratamentul corespunzător este important pentru rezultat, în special la pacienții vârstnici sau debili, pentru evitarea deceselor.

REȚINEȚI CĂ ESTE DISPONIBIL UN CARD DE ALERTĂ PENTRU PACIENT, CARE SE CONCENTREAZĂ PE ACEST SUBIECT, CARE TREBUIE SĂ FIE ÎNMÂNAT PACIENTULUI.

Dacă se suspectează o exacerbare a infecției cu BCG latente trebuie să fie consultat un medic specialist în boli infecțioase.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:
Înainte de începerea tratamentului, testul intradermic al tuberculinei (testul de sensibilitate la tuberculină, testul PPD) trebuie administrat pacientului, pentru a evalua gradul de reactivitate imuna a pacientului. Când reacția cutanată este severă sau când diametrul acesteia depășește 1 cm (reacția care depășește 6 mm în diametru este considerată pozitivă), trebuie să se renunțe la imunoterapia planificată. După finalizarea unui tratament de 6 săptămâni, testul intradermic al tuberculinei trebuie repetat, pentru a evalua impactul tratamentului asupra reactivității imune generale a pacientului. La unii pacienți , această reactivitate crește considerabil.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului:
- Simptome de iritație vezicală care durează ≥ 48 ore
- Alte reacții adverse ale aparatului uro-genital: prostatită granulomatoasă simptomatică, epididimită și orhită, obstrucție uretrală și abces renal
- Erupții cutanate, artralgii sau artrite sau sindrom Reiter
- Reacție sistemică la BCG fără semne de șoc septic
- Reacție sistemică la BCG cu semne de șoc septic
- În cazul tratamentului tuberculostatic, tratamentul cu BCG trebuie întrerupt definitiv

VIII. Prescriptori
Medici din specialitatea oncologie medicală.”