

DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 144, cod (L01XC14): DCI TRASTUZUMAB EMTANSINUM

I. Indicații:

Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:

1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab și un taxan*), separat sau în asociere. Pacienții trebuie:

- să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
- să fi dezvoltat o recurență a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.

2. incipient – în cazul tratamentului adjuvant al pacienților adulți care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

*) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.

II. Criterii de includere:

- a. vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2;
- c. FEVS $\geq 50\%$.
- d. pacienți cu rezultat IHC 3+ sau test pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH) pentru Her2, care îndeplinesc una dintre următoarele condiții:
 - stadiu metastatic, linia a doua de tratament pentru pacienții care au progresat în urma primei linii bazată pe trastuzumab.
 - stadiu metastatic, linia a treia sau ulterioară, pentru pacienții care nu au primit trastuzumab-emtansine în liniile anterioare.
 - neoplasm mamar local avansat inoperabil.
 - boala în evoluție locoregională sau la distanță, inoperabilă, în cursul tratamentului adjuvant sau în intervalul a șase luni de la terminarea tratamentului adjuvant bazat pe Trastuzumab.
 - boala invazivă reziduală la nivel mamar și/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani și terapie țintită anti-HER2.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- pacienți la care a fost întreruptă definitiv administrarea trastuzumab din cauza apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (IRR)
- afecțiuni cardiace importante (pacienții cu antecedente de infarct miocardic, angină pectorală care a necesitat tratament medical, cei care au avut sau au ICC simptomatică, alte cardiomiopatii, aritmie cardiacă care necesită tratament medical, boală valvulară

cardiacă semnificativă clinic, hipertensiune arterială slab controlată și exudat pericardic semnificativ din punct de vedere hemodinamic)

- sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți diagnosticați cu BPI sau pneumonită sub tratamentul cu TDM1
- Pacienți cunoscuți cu hiperplazie regenerativă nodulară a ficatului.

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic pentru stadiul metastatic sau local avansat inoperabil, respective 14 cicluri în total, cu excepția cazurilor de recurență a bolii sau toxicități inacceptabile pentru stadiul incipient

V. Schema terapeutică:

Doza recomandată de trastuzumab emtasine este de 3,6 mg/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă la fiecare 3 săptămâni (ciclu de tratament la 21 zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Modificarea dozei

Tratarea reacțiilor adverse simptomatice poate necesita întreruperea temporară, reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului cu Trastuzumab emtasine, conform instrucțiunilor din RCP produsului.

După ce s-a efectuat o reducere de doză nu se poate relua creșterea dozei de Trastuzumab emtasine.

Scheme de reducere a dozei

Schema de reducere a dozei (Doza inițială este de 3.6 mg/kg)	Doza care va trebui administrată
Prima reducere a dozei	3 mg/kg
A doua reducere a dozei	2.4 mg/kg
Necesitatea reducerii în continuare a dozei	Întreruperea tratamentului

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul transaminazelor crescute (AST/ALT)

Gradul 2 (mai mare sau egal cu 2,5 până la $\leq 5 \times$ LSN)	Gradul 3 (mai mare ca 5 până la $\leq 20 \times$ LSN)	Gradul 4 (mai mare ca $20 \times$ LSN)
Nu este necesară modificarea dozei	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când AST/ALT revine la grad ≤ 2 ($> 2,5$ până la $< 5 \times$ LSN; apoi se va reduce doza)	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul hiperbilirubinemiei:

Gradul 2 ($< > 1,5$ până la $\leq 3 \times$ LSN)	Gradul 3 ($< > 3$ până la $\leq 10 \times$ LSN)	Gradul 4 ($< 10 \times$ LSN)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când valoarea bilirubinei totale revine la grad ≤ 1 ($> \text{LSN}$ până la $1,5 \times \text{LSN}$); apoi se va reduce doza	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul trombocitopeniei:

Gradul 3 (Numărul trombocitelor: 25000 până la $< 50000/\text{mm}^3$)	Gradul 4 (Numărul trombocitelor: $< 25.000/\text{mm}^3$)
Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad ≤ 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75000/\text{mm}^3$). Nu este necesară modificarea dozei.	Nu se va administra trastuzumab emtasine până când numărul trombocitelor revine la grad < 1 (de exemplu numărul trombocitelor $\geq 75.000/\text{mm}^3$); și apoi se va reduce doza.

Instrucțiuni de modificare a dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

FEVS < 40%	FEVS > 45%	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este < 10% puncte sub valoarea inițială	FEVS 40% până la ≤ 45% și scăderea este ≥ 10% puncte sub valoarea inițială	ICC simptomatică
Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă se confirmă valoarea FEVS < 40%, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine.	Se va continua tratamentul cu trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni.	Nu se va administra trastuzumab emtasine. Se va repeta evaluarea FEVS într-un interval de 3 săptămâni. Dacă valoarea FEVS nu a revenit cu 10% puncte din valoarea inițială, se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.	Se va întrerupe administrarea trastuzumab emtasine.

Neuropatie periferică

Administrarea trastuzumab emtasine trebuie întreruptă temporar la pacienții care prezintă neuropatie periferică de grad 3 sau 4 până la revenirea la ≤ gradul 2. La reluarea administrării se poate lua în considerare o reducere a dozei conform schemei de reducere a dozei.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Nu sunt date suficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani, deoarece datele provenite de la acest subgrup sunt limitate. Analizele farmacocinetice populaționale indică faptul că vârsta nu are un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii trastuzumab emtasine.

Pacienții cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. O potențială necesitate de ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală severă nu poate fi determinată din cauza datelor insuficiente și de aceea, pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție.

Pacienții cu insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost studiate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

IV. Întreruperea tratamentului

În cazul progresiei bolii (răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice periodice). Se recomandă întreruperea tratamentului conform schemelor de modificare a dozei din RCP a produsului, precum și în următoarele situații:

- sarcina/alăptare;
- decizia medicului oncolog curant
- decesul pacientului

VII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.