

# **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM**

## **I. Indicații:**

### **A. Cancer gastric**

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.
2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

### **B. Cancer hepatocelular**

În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP)  $\geq 400$  ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib.

### **C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR**

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

### **D. Cancer pulmonar fără celule mici**

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

**II. Stadializarea afecțiunii:** neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fără celule mici metastatic care prezintă mutații activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala a progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

## **III. Criterii de includere:**

1. Pacienți cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și/sau fluoropirimidină
2. Pacienți cu *carcinom hepatocelular* în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfa-fetoproteinei serice (AFP)  $\geq 400$  ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib
3. Pacienți cu *cancer pulmonar fără celule mici* în stadiul metastatic care prezintă *mutații EGFR*

4. Pacienți cu *cancer pulmonar fără celule mici*, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină
5. Vârsta > 18 ani

#### **IV. Tratament și mod de administrare**

##### A. Cancer gastric

###### Tratament de linia a II-a în combinație cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m<sup>2</sup> administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției hepatice.

###### Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și dexametazonă.

##### B. Carcinom hepatocelular metastatic

###### Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică  $\geq 400$  ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

##### C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

###### Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute în protocolul acestui produs.

##### D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

###### Tratament de linia a II în combinație cu docetaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă

prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute

#### V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

#### VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

|                                                                 | Criterii                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutrofile                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/L$<br><b>Zilele 8 și 15:</b> $\geq 1,0 \times 10^9/L$                                 |
| Trombocite                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$<br><b>Zilele 8 și 15:</b> $\geq 75 \times 10^9/L$                                  |
| Bilirubină                                                      | $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)                                                             |
| Aspartataminotransferaza (AST)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | <b>Fără metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 3 \times$ LSVN<br><b>Cu metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 5 \times$ LSVN |

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

|                                                                 | Criterii                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutrofile                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 1,5 \times 10^9/L$                                                                                    |
| Trombocite                                                      | <b>Ziua 1:</b> $\geq 100 \times 10^9/L$                                                                                    |
| Bilirubină                                                      | $\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)                                                             |
| Aspartataminotransferaza (AST)/<br>Alaninaminotransferaza (ALT) | <b>Fără metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 3 \times$ LSVN<br><b>Cu metastaze hepatice:</b> $ALT/AST \leq 5 \times$ LSVN |

Modificarea dozelor:

1. Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA

3. Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este  $\geq 2+$  la testul cu bandetă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este  $\geq 2$  g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la  $< 2$  g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria  $\geq 2$  g/24 de ore (vezi tabelul)

| Doza inițială RAMUCIRUMAB | Prima reducere a dozei | A doua reducere a dozei |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|
| 8 mg/kg                   | 6 mg/kg                | 5 mg/kg                 |
| 10 mg/kg                  | 8 mg/kg                | 6 mg/kg                 |

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:  
proteinurie  $> 3$  g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă

la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever

la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale

în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4

dacă apar fistule spontane

dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4

progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

**Răspunsul terapeutic** se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.”