

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)

I. Indicație

A. Cancer mamar incipient (CMI) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- Tratamentul neoadjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurență;
- Tratamentul adjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.

B. Cancer mamar metastazat (CMM) – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

II. Criterii de includere

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);
- FEVS $\geq$ 50% (pentru pacienții cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile asociate cu aceasta condiție, în special la cei cu boala metastatică).
- Una dintre următoarele situații (stadii evolutive de boala):
 - stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurență*;
 - stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă**);
 - stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapie sau țintit anti-HER2.

* În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormoni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormoni și /sau de afectarea ganglionară.

** În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormoni.

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

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate la substanțele active (pertuzumab și trastuzumab) sau la oricare dintre excipienți.
- Tratamentul cu pertuzumab / trastuzumab trebuie întrerupt, ***pentru cel puțin 3 săptămâni***, în oricare dintre următoarele situații:
 - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab / trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
 - scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %

- FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de $\geq 10\%$ sub valorile anterioare tratamentului.
- În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab / trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (*fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului*).
- Pertuzumab / Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI- CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- Dacă se întrerupe tratamentul cu taxani, tratamentul cu Pertuzumab / Trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă

IV. Durata tratamentului

- În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).
- În cazul tratamentului adjuvant ***, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antraciclina și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

*** Inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Schema terapeutică (indiferent de indicație):

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injecție subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab** administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.

În cazul pacienților cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.

I. Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală.”