

OFFICIALLY LICENSED BEST OF ASCO

MEDISPROF ASSOCIATION'S BEST OF ASCO CONFERENCE MAGAZINE • 2021 edition • ROMANIA



EXCLUSIVE

**Organizing two Best OF ASCO conferences, during a pandemic
Immune checkpoint inhibitors in cervical cancer**



Prima terapie imuno-oncologică compensată în România, care oferă pacienților dumneavoastră:

■ Eficacitate superioară*¹⁻¹⁶

NSCLC: vs. docetaxel ($P < 0,0002$)¹⁻⁷; Melanom: în stadiul avansat vs. dacarbazină ($P < 0,001$)⁸⁻¹⁴; Melanom: adjuvantă vs. Yervoy ($P < 0,0001$)¹⁷; RCC: vs. everolimus ($P < 0,0001$)¹⁵⁻¹⁶

■ Tolerabilitate crescută*¹⁻¹⁶

■ Mod de administrare facil cu dozare optimizată¹



Referințe: **1.** Rezumatul caracteristicilor produsului OPDIVO (04/2021) **2.** Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;372:1627-39 **3.** Borghaei H, et al. N Engl J Med 2015;372:1627-39 (supplementary appendix) **4.** Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373:123-35 **5.** Brahmer J, et al. N Engl J Med 2015;373:123-35 (supplementary appendix) **6.** Borghaei H, et al. Poster 9025 presented at ASCO 2016, Chicago, IL, USA **7.** Barlesi F, et al. Poster 1215PD presented at ESMO 2016, Copenhagen, Denmark **8.** Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4):320-30 **9.** Atkinson V et al Nivolumab Survival Benefit Sustained in Long-Term Melanoma Data, Presented at SMR 2015 **10.** Hodi SF, Kluger HM, Sznol M, et al. Durable, Long-term Survival in Previously Treated Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Monotherapy in a Phase I Trial. Presented at the 2016 AACR Annual Meeting; April 16-20, New Orleans, Louisiana. Abstract CT001 **11.** Larkin J, et al. N Engl J Med 2015;373:23-34 **12.** Wolchok JD, et al. N Engl J Med 2017;377:1345-1356 **12.** Adapted from Hodi FS, et al. Presented at ASCO 2015, abstract 9004 **13.** Postow MA, et al. N Engl J Med 2015;372:2006-2017 **14.** Adapted from Postow M, et al. Presented at SITC 2017 **15.** Plimack ER, Motzer RJ, Escudier B, et al. Two-year efficacy and safety update from the Phase III CheckMate 025 Study of nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma; abstract number 94. Poster presented at the National Cancer Research Institute (NCRI) Cancer Conference; 6-9 November 2016; Liverpool, England **16.** Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med 2015;373:1803-1813. **17.** J. Weber et al N Engl J Med 2017;377:1824-35. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma

*versus comparatorul din studiile clinice de înregistrare

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Opdivo® este marcă înregistrată Bristol Myers Squibb și se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă PR. Înainte de prescriere, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Opdivo®

Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
© Bristol Myers Squibb Company. Toate drepturile rezervate.
1506R02001220

 **Bristol Myers Squibb™**
Bvd. Lascăr Catargiu nr. 47-53,
Clădirea Europe House, 010665, București, Telefon/Fax: 021 272 16 00 / 021 272 16 70
Pentru cereri de informație medicală/Raportare evenimente adverse adresați-vă la:
+ 40 21 272 16 19 sau medinfo.romania@bms.com

Our team.

MAGAZINE CONTRIBUTORS

Dr. Dragoș MEDIAN

MD, Medical Oncologist, Filantropia Clinical Hospital of Obstetric-Gynecology, Bucharest, Romania

Dr. Dr. István PETÁK

MD, PhD, Founder and CEO/CSO at ON-COMPASS MEDICINE, Budapest, Hungary

The Team

L-ARME MEDIA, project management and media production

EVENT ORGANIZERS

Medisprof Association Medisprof Events

TEAM



project management
and media production

TD STUDIO

SUCCESSFUL VISUAL IDEAS
design concept

srd-media

website development

IMPORTANT: Acces to the “Summary of Product Characteristics” for the adverts included in this issue is offered via **LINK** - the exact link for the needed documentation is stated in the ad (where a written SPC is not available), or through the **ANNEX** found at the end of the magazine.

Medisprof Association.
www.cancer-education.ro

Editor's point of view.

Medisprof Association's **BEST OF ASCO** licence is exclusive for Romania

A different approach, more interdisciplinarity, integrated in the well established format of one of the most prestigious professional societies in the world, ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Because we want and can achieve more, better and because we need communication and collaboration, on behalf of Medisprof Association I wish to invite you, to join us in our effort of building an interactive and connected professional society, even if and especially because the challenges we face daily try to prevent us from it.

**BEST OF ASCO 2021 BECAME OUR FIRST
HYBRID EDITION.**

Medisprof Association's BEST OF ASCO Conference is at its seventh edition. We now have experience in holding both a live and online event, where medical professionals can meet and share ideas.

Our event has seen a progressive growth, year after year. This is why we did not perceive the COVID-19 pandemic as an obstacle, but rather a means for us to grow. As a consequence, last year our team has developed an innovative way for you to participate and better engage.

Renowned speakers, experts in the field of oncology and radiotherapy were with us once more, providing you with the latest information in cancer treatment.

**Read the second edition of our BEST OF ASCO
Conference MAGAZINE.**

Dr. Adrian Udrea

Founding member of Medisprof Association,
Medical Director, Medisprof Cancer Center, Cluj-Napoca, Romania.

TOGETHER IN CONTINUOUSLY IMPROVING THE MEDICAL STANDARDS APPLIED IN CANCER TREATMENT

Contents.

pg. 6

Organizing two
**Best of ASCO
Conferences,**
during a pan-
demic

pg. 15

Tratamentul
cancerului a pășit
în era digitală

**Imune
checkpoint
inhibitors**
in cervical
cancer

pg. 10



24-26TH OF JUNE 2021

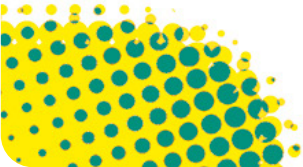
HOTEL GOLDEN TULIP, CLUJ-NAPOCA
WWW.CANCEREDUCATION.RO

OFFICIALLY LICENSED

BEST OF ASCO[®]

2021 ANNUAL MEETING

7TH EDITION ROMANIA



“

The format of a virtual conference entails preparing a minute-by-minute, second-by-second schedule, supporting the speakers in preparing their presentations - recording or live presentations, through technical step by step follow-up. Keeping the conference schedule in line while allowing enough interactivity, and so much more.

”

Challenges.

by The Team

Organizing two Best of ASCO Conferences, during a pandemic.

Romania has been hit hard by the Covid-19 pandemic, currently counting over 45k deaths since 2020. Since the beginning of last year meant national quarantine until early April, we couldn't count on a conference with physical participation. We had a new challenge on our hands, organizing our first Medisprof Association's Best of ASCO 2020 Virtual Conference.

The format of a virtual conference entails preparing a minute-by-minute, second-by-second schedule, supporting the speakers in preparing their presentations - recording or live presentations, through technical step by step follow-up. Keeping the conference schedule in line while allowing enough interactivity, and so much more.

The speakers that were able to present live had to have been previously prepared in order to get used to the platform. They had to be called minutes before entering the event and were warned to keep to their time slot as participants might enter the virtual conference strictly for a specific

presentation - of interest to them. If the schedule hadn't been respected, they would have missed it or entered too early. This meant a lot of backstage work and very good communication between the technical team and the presenters. Moving everything online meant creating an accessible platform, yet a controlled one (EMC points are given for hours of attendance; 1 hour = 1 point, in accordance with EACCME agreement). Monitored presence for participants meant individual accounts and passwords, analyzing reports for diplomas release, and communicating through phone and email (newsletters).

Furthermore, we had to offer visibility for our partners without interfering too much with the actual live stream of the event and making the participants feel harassed. This led to us exercising our creativity and developing a few online tools in order to still have participant - partner interactivity while not interfering too much with the academic presentations.

In 2021 we changed the format and planned a mixed type of conference – online streaming and attendance and physical attendance with 50 participants maximum. Again, this meant getting creative with partnership packages as well as participant interaction while keeping a tight schedule.

In conclusion, we can honestly say that we have had a lot of challenges and they were hard to overcome. Much like the pandemic which we hope to see an end to soon. Thank you all for staying with us until the end, for your support and participation.

Stay close, Medisprof Association's BEST OF ASCO Conference 2022 will be full of surprises!



CONNECT WITH PURPOSE

 **TECENTRIQ**[®]
atezolizumab



Indicații nou rambursate în România:

- **TECENTRIQ, în asociere cu carboplatină și etopozidă, pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extensiv (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți⁽¹⁾**
- **TECENTRIQ în monoterapie pentru tratamentul pacienților cu carcinom urotelial (CU) local avansat sau metastazat, care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L $\geq 5\%$ ⁽¹⁾**

TECENTRIQ pentru tratamentul de primă linie al:



pacienților cu SCLC



pacienților cu carcinom urotelial local avansat sau metastazat

(1). Tecentriq (atezolizumab) Rezumatul Caracteristicilor Produsului https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_ro.pdf, accesat la data de 28.05.2021.

▼TECENTRIQ (atezolizumab) face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Evenimentele adverse se raportează la biroul local Roche pe adresa romania.drug_safety@roche.com, tel 021-206 47 48 sau fax 037 200 32 90 și la Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România, adr@anm.ro.

Acest material este dedicat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății.



Roche România SRL - Divizia de Farmaceutice
Bulevardul Poligrafiei 1C, Clădirea Ana Tower,
Recepție Etaj 15, Sector 1, București, România, 013704
Tel.: 021-206.47.01/02/03, Fax: 021-206.47.00, www.roche.ro
Data creării materialului: Mai 2021. M-RO-00000983

Best of ASCO.

Imune checkpoint inhibitors in cervical cancer.

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women and responsible for 341.831 deaths worldwide [1]. Checkpoint inhibitors already demonstrated clinical efficacy in several types of cancer like NSCLC, melanoma, kidney cancer but, until recently, their role in cervical cancer was marginal. Since 2015, several clinical trials using ICIs (pembrolizumab, nivolumab) have been conducted in cervical cancer [2,3,4].

The KEYNOTE-028 (phase Ib) and KEYNOTE-158 (phase II) studies investigated pembrolizumab in recurrent and unresectable cervical cancers. KEYNOTE-028 enrolled 24 patients; the objective response rate (ORR) was 17%; six-month progression-free survival (PFS) was 13%, and six-month OS was 66.7%.

Based on these results, a basket study – KEYNOTE-158 was conducted in different types of cancers. Among 1073 [5] enrolled patients, 98 were diagnosed with cervical cancer, 97 of them in stage III or IV disease. 82 patients (83.7%) were PD-L1+ (CPS≥1). Pembrolizumab was ad-

ministered up to two years, the median duration of exposure to pembrolizumab being 2.9 months (range: 1 day to 22.1 months). Patients with stable disease who discontinued treatment and exhibited subsequent disease progression were eligible for an additional one year of pembrolizumab. The ORR was 12.2% (12 patients – 11 stage IVB and 1 – stage IIIB). All responding patients had PD-L1+ disease. The median PFS was 2.1 months (95% CI, 2.0–2.2 months) in the ITT population. In the PD-L1+ population, the median PFS was 2.1 months (95% CI, 2.1–2.3 months). The median OS was 9.4 months (95% CI, 7.7–13.1 months) in the ITT population and 11 months (95% CI, 9.1–14.1 months) in the PD-L1+ patients.

Pembrolizumab was discontinued due to adverse reactions in 8% of patients. Serious adverse reactions occurred in 39% of patients receiving ICI treatment. The most frequent serious adverse reactions reported included anemia (7%), fistula (4.1%), hemorrhage (4.1%), and infections, except UTIs (4.1%). Other laboratory abnormalities occurring in ≥10% of patients receiving pembrolizumab were hypophosphatemia (19%), increased INR (19%), hypercalcemia (14%), platelet count decreased (14%), activated partial thromboplastin time prolonged (14%), hypoglycemia (13%), white blood cell decreased (13%), and hyperkalemia (13%) [6]. Patients with autoimmune disease or a medical condition that required immunosuppression were ineligible. FDA registered pembrolizumab in cervical cancer, based on these results.

KEYNOTE-826 [7] is the first phase III clinical trial which proved that the addition of pembrolizumab to chemother-

În cazurile de progresie a mCRPC:

EZITAȚI SĂ ADMINISTRAȚI
JEVTANA®?

AR PUTEA AVEA NEVOIE DE AL 2-LEA TAXAN.

Utilizarea promptă a medicamentului JEVTANA după docetaxel poate asigura o creștere semnificativă a supraviețuirii generale (OS) fără a compromite calitatea vieții.¹⁻⁴

În studiul TROPIC, JEVTANA a fost asociat cu o creștere relativă cu 69% a probabilității de supraviețuire la 2 ani comparativ cu mitoxantrona (respectiv 27% *versus* 16%, HR=0,72; CI 95%: 0,61-0,84; P<0,0001).²

JEVTANA în asociere cu prednison sau prednisolon este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratat anterior cu o schemă de tratament conținând docetaxel.

mCRPC=cancer de prostată metastatic rezistent la castrare;

Cele mai frecvente reacții adverse ale medicamentului JEVTANA au fost cele hematologice; cele mai frecvente reacții adverse (AE) hematologice de gradul 3 sau mai severe au fost neutropenia, leucopenia și anemia. Cel mai frecvent AE nehematologic de gradul 3 sau mai sever a fost diareea.¹

Acest material promoțional se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Rezumatul caracteristicilor produsului revizuit: Februarie 2021
SARO.CAB.18.09.0283

Referințe: 1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. 2. Bahl A, Oudard S, Tombal B, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2402-2408. 3. Bahl A, Masson S, Malik Z, et al. Final quality of life and safety data for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel in the UK Early Access Programme (EAP) (NCT01254279). *BJU Int*. 2015;116(6):880-887. 4. Hofheinz RD, Lange C, Ecker T, et al. Quality of life and pain relief in men with metastatic castration-resistant prostate cancer on cabazitaxel: the non-interventional 'QoLTime' study. *BJU Int*. 2017;119(5):731-740.

SANOFI GENZYME



JEVTANA®
(cabazitaxel)
Fiecare secundă contează

apy prolonged survival in recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer patients, not previously treated for advanced disease and considered not curable. The trial randomly assigned 617 women with the above mentioned condition to receive immunotherapy with pembrolizumab vs placebo. Patients also received chemotherapy with paclitaxel plus investigator's choice of cisplatin or carboplatin and bevacizumab at the investigator's discretion.

Stratification factors were metastatic status, planned bevacizumab use, and PD-L1 combined positive score (CPS). The co-primary endpoints were progression-free survival and overall survival. About 63% of patients in each arm received bevacizumab. 88% of patients had PD-L1 CPS ≥ 1 at baseline and 51.4% had CPS ≥ 10 . Median progression-free survival in patients with PD-L1 CPS ≥ 1 was 10.4 months with pembrolizumab vs 8.2 months with placebo (HR: 0.62; 95% CI, 0.50 to 0.77; $P < 0.001$; in patients with PD-L1-CPS ≥ 10 , the rates were almost identical—10.4 months and 8.1 months (HR: 0.58; 95% CI, 0.44 to 0.77; $P < 0.001$, respectively. Similarly, the rates of median progression-free survival were 10.4 months and 8.2 months (HR: 0.65; 95% CI, 0.53 to 0.79; $P < 0.001$), respectively, in all enrolled patients regardless of PD-L1 status.

Median overall survival was not reached in patients in the pembrolizumab group with CPS PD-L1 ≥ 1 and ≥ 10 . In all enrolled patients, median overall survival was 24.4 months with pembrolizumab vs 16.5 months with placebo. The between-group differences were all statistically significant at $P < .001$. Prespecified subgroup analysis showed a progression-free survival and overall survival benefit across all subgroups.

The incidence of grade 3 or higher adverse events was 81.8% in the pembrolizumab-plus-chemotherapy arm and 75.1% in the placebo-plus-chemotherapy arm. The mos

common adverse events of grade 3 or higher were anemia (30.6% with pembrolizumab vs 26.9% with placebo) and neutropenia (12.4% vs 9.7%).

Nivolumab was evaluated in CheckMate 358 [8], a phase I/II basket study. 19 patients with cervical cancer were enrolled, 18 of them in FIGO stage III or IV. Seventeen of the 18 patients (89.5%) had previously received radiotherapy. The ORR was 26.3% (5 patients). In the population of patients with PD-L1-positive tumors, the ORR was 20.0%. The median PFS was 5.1 months (95% CI, 1.9–9.1 months) in the total population. The median OS was 21.9 months (95% CI, 15.1 months to not reached) in the total population and 19.9 months (95% CI, 1.3 months to not reached) in the PD-L1-positive tumor population. Even if the premises are good, the reported data were not conclusive, yet.

The ICIs represent a major progress in advanced stages of cervical cancer treatment, with pembrolizumab being the first and now, the only ICI approved in this setting.

Dr. Dragoş MEDIAN
MD, Medical Oncologist,
Filantropia Clinical Hospital of Obstetric-Gynecology,
Bucharest, Romania.

BIBLIOGRAPHY

1. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0 accessed on 01Nov2021
2. Frenel, J.S.; Le Tourneau, C.; O'Neil, B.; Ott, P.A.; Piha-Paul, S.A.; Gomez-Roca, C.; Van Brummelen, E.M.J.; Rugo, H.S.; Thomas, S.; Saraf, S.; et al. Safety and E cacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2017, 35, 4035–4041.
3. Chung, H.C.; Ros, W.; Delord, J.P.; Perets, R.; Italiano, A.; Shapira-Frommer, R.; Manzuk, L.; Piha-Paul, S.A.; Xu, L.; Zeigenfuss, S.; et al. E cacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 1470–1478.
4. Naumann, R.W.; Hollebecque, A.; Meyer, T.; Devlin, M.J.; Oaknin, A.; Kerger, J.; Lopez-Picazo, J.M.; Machiels, J.P.; Delord, J.P.; Evans, T.R.J.; et al. Safety and E cacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 2825–2834.

5. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020 Oct;21(10):1353-1365

6. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf accesses on 01Nov2021

7. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos Usta E, Yañez E, Gümüş M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ; KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 18

8. Naumann, R.W.; Hollebecque, A.; Meyer, T.; Devlin, M.J.; Oaknin, A.; Kerger, J.; Lopez-Picazo, J.M.; Machiels, J.P.; Delord, J.P.; Evans, T.R.J.; et al. Safety and E cacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 2825–2834

**Kadcyla**[®]
trastuzumab emtansine

TRANSFORM THE MOMENT

M-RO-00000910

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. Informațiile complete de prescriere a produselor Roche sunt disponibile la cerere. Acest material este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății. Evenimentele adverse se raportează la biroul local Roche pe adresa romania.drug_safety@roche.com și la ANMDM.

Focus pe.

Tratamentul cancerului a pășit în era digitală.

În prezent, în lupta împotriva bolilor tumorale sunt implicați mai mulți actori. Avem nevoie de un pacient responsabil, gata de orice pentru a se vindeca, un examen histologic însoțit de un diagnostic molecular, dar și de cunoștințe medicale la zi. În plus, se pare că avem nevoie de încă doi factori importanți: inteligența artificială, pentru a alege tratamentul optim pentru pacientul în cauză, indiferent despre ce instrument vorbim, dar și de un dram de noroc.

În acest moment știm sigur că bolile tumorale sunt cauzate de defecte genetice, adică de mutații. Majoritatea acestor defecte genetice – aproximativ 90% – nu este congenitală, ci apare în mod întâmplător, în urma diviziunii naturale zilnice a celulelor din organismul nostru, care „programează” celula să se divizeze patologic. Cercetătorii din domeniul oncologiei au identificat cele aproximativ 600 de gene umane care, dacă suferă mutații, pot iniția, din cauza alterării proceselor de transmitere a semnalelor, un „șir de comenzi” eronat, ducând la apariția unei boli tumorale.

Defectele genetice pot fi identificate prin analize de diagnostic molecular. În apariția unei tumori sunt implicate în medie 4-5 defecte genetice. Respectiv un defect genetic

poate cauza mai multe tipuri de tumori.

Așa-numitele medicamente țintite au capacitatea de a inhiba anumite mutații identificate prin analiza moleculară. În această situație medicamentul acționează asupra unui anumit tip de moleculă din tumoare. Prin inhibarea proteinelor defecte, comenzile „crește și divizează-te” transmise către centrele de comandă ale celulelor nu ajung la destinație și astfel se poate opri divizarea și creșterea tumorii. Iar imunoterapia acționează asupra mutațiilor care inhibă mecanismele de autoapărare ale organismului.

Aceste opțiuni terapeutice se numesc oncologie de precizie. Având în vedere că aceeași mutație poate cauza cancer la mai multe organe, medicamentul țintit dezvoltat împotriva sa este eficientă la mai multe tipuri de tumori.

Așadar nu este recomandat ca tratamentul adecvat să se aleagă pornind de la organul afectat al pacientului, ci de la defectul genetic care a cauzat funcționarea patologică.

Decizia terapeutică a medicului este ajutată de aplicația de oncologie

Numărul medicamentelor țintite crește de la lună la lună, ceea ce poate oferi speranță și bolnavilor care, în lipsa preparatelor adecvate, deocamdată nu au posibilitatea de a apela la oncologia de precizie. Însă este important să conștientizăm faptul că preparatele care acționează țintit nu sunt panacee. Acestea pot fi administrate exclusiv în



Roche România SRL
Divizia de farmaceutice
Bulevardul Poligrafiei nr. 1A Ana Tower
Recepție - Etaj 15 Sector 1, București, Cod poștal 013704
Tel: +40 21 206 47 01 / 02 / 03 Fax: +40 21 206 47 00
e-mail: romania.info@roche.com

“

În loc să încercăm pe rând medicamentele țintite pentru fiecare dintre milioanele de mutații posibile ale unui număr de gene de ordinul sutelor, este suficient să încercăm doar metoda pe care o utilizăm pentru a alege tratamentul adecvat. Astfel, economisim decenii și multe milioane de dolari: vom putea dezvolta mai rapid și cu mai puține cheltuieli noi medicamente care ne vor ajuta să tratăm mai eficient și în mod personalizat pacienții cu tumori. Nu este întâmplător că, la conferința internațională Inovații Revoluționare în Oncologie (Breakthrough Innovations in Oncology), organizată acum câteva luni la Bangkok, am avut posibilitatea de a prezenta în cadrul unui program științific, împreună cu colegii mei cercetători, aplicația noastră specială.

”



PHOTO: Dr. István PETÁK

EVENT SUPPORTED BY



situația în care un anumit defect genetic este prezent, respectiv doar dacă acesta nu este prezent. Pentru a ne putea da seama în care dintre situații ne aflăm, trebuie efectuate analize de eficiență a medicamentului, denumite farmacodiagnostic molecular. Această metodă se bazează pe analiza detaliată și de înaltă precizie a defectelor genetice (mutațiilor) de la nivelul fondului genetic al tumorii. În mod normal, această operațiune nu necesită o nouă intervenție, aceste analize putând fi efectuate și pe probele histologice recoltate anterior din tumoarea pacientului.

Misiunea dificilă este că dintre cele 1400 de agenți activi disponibili în prezent trebuie să-l alegem pe cel care are efectul optim împotriva defectelor genetice particulare care au cauzat apariția tumorii la pacientul în respectiv, pe baza literaturii de specialitate și a experienței acumulate. Însă pentru a putea face această alegere ar trebui să cunoaștem și să analizăm un volum de date care depășește capacitatea creierului uman, și aici poate interveni inteligența artificială.

Aplicația medicală specială dezvoltată de experții de la Oncompass Medicine, Realtime Oncology Treatment Calculator, este un instrument medical înregistrat în Uniunea Europeană și care alege, dintre 1400 de agenți activi, pe baza a 26.000 de reguli din domeniul biologiei medicale, tratamentele cele mai recomandate. În același timp, datorită acestui sistem, întregul proces al tratamentului pacienților prin oncologie de precizie devine unitar, transparent și gestionabil. Pe lângă suportul deciziei terapeutice, acest sistem dezvoltă o bază de date aflată în continuă actualizare care înregistrează într-o formă standardizată și calitativ garantată fiecare nou rezultat al analizelor efectuate în laboratoare de patologie moleculară și laboratoare de diagnostic molecular, indiferent de locația acestora pe glob. Prin integrarea acestora, sistemul de suport colectiv pentru deciziile medicale furnizează rezultate din ce în ce mai precise, deoarece se pot utiliza rezultate din ce în ce

mai diverse în alegerea tratamentului optim. Iar pacientul are siguranța că tratamentul optim pentru tumoarea de care suferă se alege pe baza cunoștințelor disponibile la ora deciziei terapeutice.

Se pot evita tratamentele inefficiente

Metodele de diagnostic molecular au capacitatea de a prognoștica sensibilitatea la un tratament dat (markeri farmacodiagnostici pozitivi). La fiecare medicament și tip de cancer se pot asocia diverși markeri care indică prezența sau lipsa unei anumite mutații în tumoarea pacientului. Dacă rezultatul este pozitiv, probabil că preparatul țintit va fi eficient. Dacă rezultatele ne indică faptul că există mai multe medicamente care pot fi eficiente, analiza de diagnostic molecular ne ajută să le ierarhizăm pe baza eficienței acestora. De asemenea, putem previziona (prin markeri farmacodiagnostici negativi) și care sunt tratamentele la care tumoarea sigur nu va reacționa.

În aceste situații putem afirma, fără teama de a greși, că nu are rost să aplicăm tratamentul respectiv, pentru că fie nu va avea niciun efect, fie chiar va dăuna pacientului. În acest caz este mai indicat să administrăm alte tratamente convenționale, de exemplu chimioterapia. În opinia domnului Dr. Peták István, directorul științific al Oncompass Medicine, Realtime Oncology Treatment Calculator este o inovație informatică care poate revoluționa chiar și dezvoltarea clinică a medicamentelor.

Dr. István PETÁK

MD, PhD,
Founder and CEO/CSO at ONCOMPASS MEDICINE,
Budapest, Hungary

Live Talks.

Perspectives in **the management of patients** with advanced renal cell carcinoma

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer found in adults. Kidney cancer accounts for 3% and 5% of all newly diagnosed adult cancer in women and men, respectively. This makes **RCC one of the top 10 most common cancers worldwide. Incidence rates of RCC are increasing in developed countries**, possibly due to earlier incidental detection and the increasing prevalence of obesity, one of the risk factors for this disease, among others identified, such as family history of RCC, dialysis, hypertension. The peak incidence of renal cell carcinoma is 60-70 years, but we've noticed that the average age for this type of cancer is constantly decreasing.

The natural clinical course varies in RCC, which led to the development of different prognostic models for the assessment of the patient's individual risk. Extent of disease, histology, grading and clinical factors have been recognized as having prognostic value in RCC and may be used in localized or in metastatic disease. There are 2 systems for the risk assessment: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) and International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Both of them are used for the risk assessment during cytokine treatment in metastatic RCC. Based on this patients are included in 3 risk categories: favourable, intermediate, unfavourable.

The treatment recommendation made by ESMO guidelines is based on risk assessment, and medical oncologists are using them. Frequently, in first line treatment oncologists use

pazopanib or sunitinib and more recently cabozantinib. In the second line we have other options, such as: nivolumab, axitinib, everolimus, sunitinib.

There are some new developments in the area, especially the combination therapies, including 2 IO drugs or IO+ targeted therapy.

Soon we will have in Romania a protein kinase inhibitor, **TIVOZANIB, as first-line alternative treatment for patients with advanced renal carcinoma**. This is a **potent** antineoplastic **drug with high selectivity**, which blocks all 3 Vascular Endothelial Growth Factor receptors (VEGFR) and has been shown to block various VEGF-induced biochemical and biologic responses in vitro, and proliferation of human endothelial cells. The results of clinical trials have shown **similar efficacy** to existing therapies, **a favorable safety profile and improved tolerability**. Clinical experience from other countries showed that the drug is well – tolerated, possibly one of the best TKI in RCC in term of side effects.

As oncologists we want to have more treatment options for our patients. We always need for patients' effective options, which are less toxic than existing drugs. Right now, we have many therapeutically alternatives for these patients, with similar efficacy, so we need to look to the safety profile of the drug. Because we are managing a very serious disease, we are aware that any discontinuation, treatment interruption or dose reduction may influence the outcome of the treatment. That is why the safety profile of the drug is very important- to enable the treatment without reduction or interruptions. Tivozanib proved efficacy, milder side effects and convenient administration regime: **once daily for 21 days, followed by a 7-day rest period**.

Prof. Dr. Tudor CIULEANU

MD, Medical Oncologist, IOCN, Cluj-Napoca, Romania

This article is sponsored by **ANGELINI**, one of our event partners and as such, does not reflect our editorial point of view. **For the full Summary of Product Characteristics, please visit:** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_en.pdf

Roche

TREAT HER EARLY



DUAL HER2 BLOCKADE. PROVEN SYNERGY.

M-RO-00000909



Roche România SRL
Divizia de farmaceutice
Bulevardul Poligrafiei nr. 1A Ana Tower
Recepție - Etaj 15 Sector 1, București, Cod poștal 013704
Tel: +40 21 206 47 01 / 02 / 03 Fax: +40 21 206 47 00
e-mail: romania.info@roche.com

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă. Informațiile complete de prescriere a produselor Roche sunt disponibile la cerere. Acest material este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul sănătății. Evenimentele adverse se raportează la biroul local Roche pe adresa romania.drug_safety@roche.com și la ANMDM.

OPDIVO - Informații esențiale din rezumatul caracteristicilor produsului

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) înainte de prescriere. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține nivolumab 10 mg. **Indicații terapeutice:** Melanom: OPDIVO este indicat în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți. În comparație cu monoterapia cu nivolumab, o creștere a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) și a supraviețuirii generale (SG) pentru asocierea nivolumab cu ipilimumab este stabilită numai la pacienții cu expresie tumorală redusă a PD-L1 (vezi pct. 4.4 și 5.1 din RCP). Tratament adjuvant al melanomului: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al melanomului extins la ganglionii limfatici sau metastazat, la adulții la care s-a efectuat rezecție completă (vezi pct. 5.1 din RCP). Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC): OPDIVO în asociere cu ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocatie ALK. OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți. Carcinom renal (RCC): OPDIVO este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți. OPDIVO în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat cu prognostic intermediar/nefavorabil, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). OPDIVO în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului renal avansat, la adulți (vezi pct. 5.1 din RCP). Limfom Hodgkin clasic (LH clasic): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul limfomului Hodgkin clinic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TACS) și tratament cu brentuximab vedotin la adulți. Cancer scuamos de cap și gât (SCCHN): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină (vezi pct. 5.1 din RCP). Carcinom urotelial: OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial nerezecabil local avansat sau metastazat, la adulți, după eșecul terapiei anterioare pe bază de săruri de platină. Carcinom scuamos esofagian (OSCC): OPDIVO în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți. **Doze și mod de administrare:** Doze: *OPDIVO în monoterapie:* Doza recomandată de OPDIVO este fie de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni, **sau** 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi pct. 5.1 din RCP), în funcție de indicație, după cum urmează: *Melanom (în stadiu avansat sau pentru tratament adjuvant) și, respectiv, Carcinom renal:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 60 minute; *Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, Limfom Hodgkin clasic, Cancer scuamos de cap și gât, Carcinom urotelial și, respectiv, Carcinom scuamos esofagian:* 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute. *OPDIVO în asociere cu ipilimumab:* *Melanom:* Doza recomandată este de nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi, de asemenea, Tabelul 2 din RCP pentru duratele perfuziei); *Carcinom renal:* Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 doze. Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă fie în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** în doză de 480 mg la fiecare 4 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată: la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab, dacă se utilizează doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni (vezi, de asemenea, Tabelul 3 din RCP pentru duratele perfuziei). *OPDIVO în asociere cu cabozantinib:* *Carcinom renal:* Doza recomandată este fie nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni **sau** nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu cabozantinib 40 mg în fiecare zi, administrat pe cale orală (vezi, de asemenea, Tabelul 4 din RCP pentru duratele perfuziei). *OPDIVO în asociere cu ipilimumab și chimioterapie:* *Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici:* Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. *Durata tratamentului:* Tratamentul cu OPDIVO, fie sub formă de monoterapie sau în asociere cu ipilimumab, trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient (și până la durata maximă a terapiei, dacă este specificată pentru o indicație). În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu OPDIVO este de 12 luni. În cazul administrării de OPDIVO în asociere cu cabozantinib, tratamentul cu OPDIVO trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii. Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. Consultați RCP-ul pentru cabozantinib. S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab, până la confirmarea progresiei bolii. Nu se recomandă creșterea sau scăderea dozelor în cazul administrării de OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate. Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor sunt prezentate în Tabelul 5 din RCP. Recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun sunt prezentate la pct. 4.4 din RCP. Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu alți agenți terapeutici, se va consulta RCP-ul acestor alți agenți terapeutici administrați în asociere pentru informații privind dozele. Tratamentul cu OPDIVO în monoterapie sau în asociere cu alți agenți terapeutici trebuie oprit definitiv în caz de: reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3; reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice. Pacienților tratați cu OPDIVO trebuie să li se înmăneze Cardul de atenționare pentru pacient și să li se aducă la cunoștință riscurile administrării OPDIVO (vezi, de asemenea, prospectul). Atunci când OPDIVO este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar și administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia administrarea după o amânare a dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a OPDIVO în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului. Atunci când OPDIVO este utilizat în asociere cu cabozantinib, modificările tratamentului prezentate în Tabelul 5 din RCP se aplică, de asemenea, și pentru OPDIVO ca parte a tratamentului. În plus, în cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice, la pacienții cu RCC cărora li se administrează OPDIVO în asociere cu cabozantinib, se impun modificările tratamentului prezentate la pct. 4.2, secțiunea „*OPDIVO în asociere cu cabozantinib pentru tratamentul RCC*”, din RCP. **Copii și adolescenți:** Siguranța și eficacitatea OPDIVO la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. **Vârștinici:** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani). **Mod de administrare:** OPDIVO este numai pentru administrare intravenoasă. OPDIVO nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. Când se administrează în asociere cu ipilimumab, sau în asociere cu ipilimumab și chimioterapie, OPDIVO trebuie administrat primul urmat de administrarea ipilimumab și apoi de chimioterapie în aceeași zi. Pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite. Pentru instrucțiuni privind pregătirea și manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6 din RCP. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 din RCP. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** **Trasabilitate:** Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție. **Reacții adverse mediate imun:** Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ceilalți agenți ai terapiei asociate înainte de inițierea tratamentului. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Reacțiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvență similară atunci când OPDIVO a fost administrat în asociere cu cabozantinib, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie. Prin urmare, recomandările privind reacțiile adverse mediate imun prezentate la pct. 4.4 din RCP sunt aplicabile pentru OPDIVO ca parte a tratamentului în asociere, cu excepția cazurilor în care se menționează specific. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun s-au ameliorat sau au ajuns la rezoluție prin conduită terapeutică adecvată, inclusiv inițierea corticoterapiei și modificarea tratamentului (vezi pct. 4.2 din RCP). Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan. În cazul terapiei asociate s-au raportat, de asemenea, reacții adverse cardiace și pulmonare, inclusiv embolie pulmonară. Pacienții trebuie monitorizați continuu pentru depistarea reacțiilor adverse cardiace și pulmonare, dar și a semnelor clinice, simptomelor și rezultatelor anormale ale testelor de laborator sugestive pentru dezechilibre electrolitice și deshidratare înainte de inițierea tratamentului și periodic pe durata acestuia. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab sau cu nivolumab în asociere cu ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei. Pentru mai multe informații privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare, vezi pct. 4.4 din RCP. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nivolumab este un anticor monoclonal uman, astfel încât nu s-au efectuat studii privind interacțiunile farmacocinetice. Nu se anticipează ca efectul inhibitor sau inductor asupra enzimelor citocromului P450, al medicamentelor administrate concomitent, să influențeze profilul farmacocinetic al nivolumab. **Terapie imunosupresoare sistemică:** Trebuie evitată utilizarea corticosteroidilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Cu toate acestea, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Sarcina: Nu există date din utilizarea nivolumab la femeile gravide. **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă nivolumab se excretă în laptele uman. **Fertilitatea:** Nu s-au efectuat studii privind efectul nivolumab asupra fertilității. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** Pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu li afectează negativ. **Reacții adverse: Nivolumab în monoterapie:** *Rezumatul profilului de siguranță:* În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie pentru multiple tipuri de tumori (n = 3239), perioada minimă de monitorizare variind între 2,3 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost: fătigabilitatea (31%), erupțiile cutanate tranzitorii (18%), pruritul (14%), diareea (14%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru o perioadă de monitorizare de minim 63 luni în NSCLC, nu au fost identificate noi semnale de siguranță. *Nivolumab în asociere cu ipilimumab:* *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, se va consulta RCP-ul pentru ipilimumab înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al ipilimumab în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru ipilimumab. *Melanom:* În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab 1 mg/kg în asociere cu ipilimumab 3 mg/kg la pacienți cu melanom (n = 448), perioada minimă de monitorizare variind între 6 și 28 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost: erupțiile cutanate tranzitorii (52%), fătigabilitatea (46%), diareea (43%), pruritul (36%), greața (26%), febra (19%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (16%), colita (15%), vărsăturile (14%), artralgia (14%), durerea abdominală (13%), cefaleea (11%) și dispneea (10%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). *RCC:* În setul de date provenit din administrarea nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la pacienți cu RCC (n = 547), perioada minimă de monitorizare fiind de 17,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost: fătigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea muscularo-scheletică (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). *Nivolumab în asociere cu chimioterapie:* *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere, înainte de inițierea tratamentului se va consulta RCP-ul pentru componentele respective ale terapiei asociate. În setul de date provenit din administrarea nivolumab 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg la fiecare 6 săptămâni și 2 cicluri de chimioterapie în NSCLC (n = 358), perioada minimă de monitorizare fiind de 6,5 luni, cele mai frecvente reacții adverse au fost: fătigabilitatea (36%), greața (26%), erupțiile cutanate tranzitorii (25%), diareea (20%), pruritul (18%), scăderea apetitului alimentar (16%), hipotiroidismul (15%) și vărsăturile (13%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Durata medie a terapiei a fost de 6,1 luni (ÎI 95% 4,93, 7,06) pentru nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie și de 2,4 luni (ÎI 95% 2,30, 2,83) pentru chimioterapie. *Nivolumab în asociere cu cabozantinib:* *Rezumatul profilului de siguranță:* Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib înainte de inițierea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind profilul de siguranță al cabozantinib în monoterapie, vă rugăm consultați RCP-ul pentru cabozantinib. *RCC:* În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni în asociere cu cabozantinib 40 mg o dată pe zi la pacienți cu RCC (n = 320), perioada minimă de monitorizare fiind de 16,0 luni, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost: diareea (64,7%), fătigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea muscularo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidismul (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispneea (15,9%), amețelile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidismul (10,0%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2). Pentru informații complete privind reacțiile adverse, vezi pct. 4.8 din RCP. **Reportarea reacțiilor adverse suspectate:** Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **Supradozaj:** În studiile clinice, nu au fost raportate cazuri de supradozaj. **Lista excipienților:** Vezi pct. 6.1 din RCP. **Incompatibilități:** OPDIVO nu trebuie perfuzat concomitent în aceeași linie intravenoasă cu alte medicamente. **Perioada de valabilitate:** Flacon nedeschis: 3 ani. După deschidere: Din punct de vedere microbiologic, după deschidere, medicamentul trebuie perfuzat sau diluat și perfuzat imediat. După pregătirea soluției perfuzabile: Stabilitatea fizico-chimică în timpul utilizării este dependentă de modalitatea de păstrare (vezi pct. 6.3 din RCP). Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă pregătită, indiferent de solvent, trebuie administrată imediat. Dacă nu poate fi administrată imediat, intervalele de timp și condițiile de păstrare în timpul utilizării, înainte de administrare, sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu sunt mai mari de 24 ore la 2°C până la 8°C sau de 8 ore (din totalul de 24 ore de păstrare) la temperatura camerei (≤ 25°C), cu excepția cazului în care pregătirea soluției perfuzabile a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C–8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Flaconul sigilat poate fi păstrat la o temperatură controlată a camerei de până la 25°C, cu lumină în încăpere, timp de până la 48 de ore. **Natura și conținutul ambalajului:** 4 ml, 10 ml sau 24 ml de concentrat în flacon a 10 ml sau 25 ml (sticlă de tip I) cu dop (butil-cauciuc) și capac de siguranță detașabil (aluminiu). Cutie cu 1 flacon. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare:** Pregătirea trebuie efectuată de personal instruit în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește condițiile aseptice. **Calcularea dozei:** Pentru administrarea dozei totale la un pacient, poate fi necesar mai mult de un flacon de OPDIVO concentrat. *Nivolumab în monoterapie:* Doza prescrisă pentru pacient este de 240 mg sau 480 mg în funcție de indicație, indiferent de greutatea corporală (vezi pct. 4.2 din RCP). *Nivolumab în asociere cu ipilimumab:* Doza prescrisă pentru pacient este exprimată în mg/kg. Pe baza acestei doze prescrise, se calculează doza totală care trebuie administrată. *Nivolumab în asociere cu ipilimumab și chimioterapie:* Doza prescrisă pentru pacient este de 360 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. *Nivolumab în asociere cu cabozantinib:* Doza prescrisă pentru pacient este nivolumab 240 mg sau 480 mg, administrată indiferent de greutatea corporală. Vezi pct. 6.6, secțiunea „Pregătirea și administrarea”, din RCP. **Deținătorul autorizației de punere pe piață:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irlanda. **Numărul(e) autorizației de punere pe piață:** EU/1/15/1014/001-003. **Data primei autorizări:** 19 Iunie 2015. **Data ultimei reînnoiri a autorizației:** 23 Aprilie 2020. **Data revizurii textului:** Aprilie 2021. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Rezumatul caracteristicilor produsului

JEVTANA 60 mg concentrat și solvent pentru soluție perfuzabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ:** Un ml concentrat conține cabazitaxel 40 mg. Fiecare flacon a 1,5 ml (volum nominal) concentrat conține cabazitaxel 60 mg. După diluare inițială cu întreaga cantitate de solvent, fiecare ml de soluție conține cabazitaxel 10 mg. Rețineți: Atât flaconul cu concentrat JEVTANA a 60 mg/1,5 ml (volum de umplere: 73,2 mg cabazitaxel/1,83 ml), cât și flaconul cu solvent (volum de umplere: 5,67 ml) conțin o supraumplere (un exces), pentru a compensa pierderea de lichid din timpul preparării. Această supraumplere (exces) permite ca, după diluarea cu întregul conținut al flaconului cu solvent furnizat, să existe o soluție cu un conținut de cabazitaxel de 10 mg/ml. **Excipient cu efect cunoscut:** Fiecare flacon cu solvent conține 573,3 mg etanol 96%. **Indicații terapeutice:** JEVTANA este indicat, în asociere cu prednison sau prednisolon, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, tratați anterior după o schemă de tratament conținând docetaxel. **Doze și mod de administrare:** Utilizarea JEVTANA trebuie efectuată numai în unități specializate în administrarea medicamentelor citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Trebuie să fie disponibile facilități și echipamente pentru tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate grave, cum sunt hipotensiunea arterială și bronhospasmul. **Premedicație:** Premedicația recomandată conform schemei de tratament trebuie să fie utilizată cu cel puțin 30 minute înaintea fiecărei administrări a medicamentului JEVTANA, cu următoarele medicamente administrate pe cale intravenoasă pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor de hipersensibilitate: antihistaminic (dexclorfeniramină 5 mg sau difenhidramină 25 mg sau un medicament echivalent), corticosteroid (dexametazonă 8 mg sau un medicament echivalent) și antagonist H2 (ranitidină sau un medicament echivalent). Profilaxia cu antiemetice este recomandată și se pot administra pe cale orală sau intravenoasă, după cum este necesar. **Doze:** Doza recomandată de JEVTANA este de 25 mg/m² administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 1 oră, la interval de 3 săptămâni, în asociere cu 10 mg prednison sau prednisolon administrat pe cale orală, zilnic, pe tot parcursul tratamentului. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la cabazitaxel, la alți taxani sau la polisorbitat 80 sau la oricare dintre excipienți; Număr de neutrofile mai mic de 1500/mm³; Insuficiență hepatică severă (valorile bilirubinei totale > 3 x LSVN); Vaccinare concomitentă cu vaccin împotriva febrei galbene. **Reacții adverse:** Rezumatul profilului de siguranță: Siguranța administrării JEVTANA în asociere cu prednison sau prednisolon a fost evaluată la 371 pacienți cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, care au fost tratați cu cabazitaxel în doză de 25 mg/m² o dată la trei săptămâni într-un studiu clinic de fază III, controlat, randomizat, deschis. Pacienții au fost tratați cu cabazitaxel o perioadă cu durata mediană de 6 cicluri. Cele mai frecvente (≥ 10%) reacții adverse (toate gradele de severitate) au fost anemie (97,3%), leucopenie (95,7%), neutropenie (93,5%), trombocitopenie (47,4%) și diaree (46,6%). Cele mai frecvente (≥ 5%) reacții adverse de grad ≥ 3 în grupul tratat cu cabazitaxel au fost neutropenie (81,7%), leucopenie (68,2%), anemie (10,5%), neutropenie febrilă (7,5%), diaree (6,2%). Întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse a survenit la 68 pacienți (18,3%) tratați cu cabazitaxel. Cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu cabazitaxel a fost neutropenia. Raportarea reacțiilor adverse suspectate. Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată, la: Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO, Tel: + 4 0757 117 259, Fax: +4 0213 163 497, e-mail: adr@anm.ro. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** sanofi-aventis groupe 54, rue La Boétie F - 75008 Paris Franța. **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ:** EU/1/11/676/001. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI:** Data primei autorizări: 17 martie 2011. Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 noiembrie 2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Februarie 2021. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Tecentriq 1200 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă. Un flacon a 20 ml concentrat conține atezolizumab 1200 mg*. După diluare, concentrația finală a soluției diluate trebuie să fie cuprinsă între 3,2 și 16,8 mg/ml*. Atezolizumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 cu acțiune împotriva ligandului 1 cu rol în controlul morții celulare programate (PD-L1) modificat la nivelul regiunii Fc, produs în celule ovariene de hamster chinezesc prin tehnologie ADN recombinant. **Indicații terapeutice:** Tecentriq în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) avansat local sau metastazat, la pacienți adulți: după tratament anterior cu chimioterapie cu saruri de platin, sau care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatină și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%. **Doze și mod de administrare:** Tratamentul cu Tecentriq trebuie inițiat și supravegheat de medici cu experiență în tratamentul cancerului. Pacienții având CU anterior netratat, trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat. Doza recomandată de Tecentriq este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Mod de administrare: Tecentriq este destinat administrării intravenoase. Perfuzia nu trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Tecentriq trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute. **Durata tratamentului.** Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Tecentriq până la pierderea beneficiului clinic sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație a medicamentului administrat trebuie înregistrată clar (sau menționată) în fișa pacientului. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab. În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticoterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad

4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală. Fertilitatea, sarcina și alăptarea: Femei aflate în perioada fertilă: Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și timp de 5 luni după tratamentul cu atezolizumab. Sarcina: Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind dezvoltarea și funcția de reproducere. Studiile la animale efectuate la modele murine de sarcina au evidențiat că inhibarea cail PD L1/PD-1 poate duce la respingerea mediată imun a fătului în dezvoltare, provocând deces fetal. Aceste rezultate indică un risc potențial, pe baza mecanismului de acțiune, sugerând că administrarea atezolizumab în timpul sarcinii poate avea efecte dăunătoare asupra fătului, incluzând rate crescute de avort și naștere de feți decedați. Este cunoscut faptul că imunoglobulinele umane G1 (IgG1) traversează placenta, iar atezolizumab este o IgG1; prin urmare, este posibil ca atezolizumab să se transmită de la mama la fătul în dezvoltare. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab. Alăptarea: Nu se cunoaște dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Atezolizumab este un anticorp monoclonal și este de așteptat să fie prezent în primul lapte și ulterior în cantități mai mici. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Tecentriq, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Fertilitatea: Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilității. Nu s-au efectuat studii cu atezolizumab privind efecte toxice asupra dezvoltării și funcției de reproducere; cu toate acestea, pe baza unui studiu cu durata de 26 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate, atezolizumab a avut un efect asupra ciclului menstrual, la o ASC estimată de aproximativ 6 ori ASC la pacienții tratați cu doza recomandată și acest efect a fost reversibil. Nu au existat efecte asupra organelor de reproducere masculine. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje: Tecentriq are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă fatigabilitate trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor. Reacții adverse: Siguranța atezolizumab administrat în monoterapie, se bazează pe datele cumulate de la 3178 pacienți cu diverse tipuri de tumori. Cele mai frecvente reacții adverse (> 10%) au fost fatigabilitatea (35,9%), scăderea apetitului alimentar (25,5%), greața (23,5%), tusea (20,8%), dispneea (20,5%), pirexia (20,1%), diareea (19,7%), erupțiile cutanate tranzitorii (19,5%), durerea musculo-scheletică (15,4%), durerea de spate (15,3%), vărsăturile (15,0%), astenia (14,5%), artralgia (13,9%), pruritul (12,6%) și infecțiile la nivelul tractului urinar (11,6%). Perioada de valabilitate. Flacon nedeschis 3 ani. Soluție diluată. Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru cel mult 24 de ore la temperaturi ≤ 30°C și pentru cel mult 30 de zile la 2-8°C din momentul pregătirii. Din punct de vedere microbiologic, soluția preparată pentru perfuzare trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore, la temperaturi de 2-8°C sau 8 ore la temperatura camerei (≤ 25 °C), doar dacă diluarea s-a efectuat în condiții de aseptie controlate și validate. Precauții speciale pentru păstrare: A se pastra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. DAPP: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania. Natura și conținutul ambalajului: Flacon din sticlă de tip I cu dop din cauciuc butilic și un capac detașabil de plastic de culoare gri, conținând 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Cutie cu un flacon. Numărul autorizației de punere pe piață: EU/1/17/1220/001. Data primei autorizări: 21 Septembrie 2017. Data ultimei revizui a textului: 13 Mai 2020. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului. Acest material este destinat profesioniștilor în domeniul sănătății. Vă rugăm să raportați evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului cu medicamente Roche la romania.drug_safety@roche.com și www.anm.ro Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Un flacon de 14 ml de concentrat conține pertuzumab 420 mg la o concentrație de 30 mg/ml. După diluare, un ml de soluție conține aproximativ 3,02 mg pertuzumab pentru doza inițială și aproximativ 1,59 mg pertuzumab pentru doza de întreținere. Pertuzumab este un anticorp monoclonal umanizat IgG1 produs în celule de mamifer (ovar de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN recombinant.

Indicații terapeutice

Cancer mamar metastazat: Perjeta este indicat pentru utilizare în asociere cu trastuzumab și docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Cancerul mamar incipient: Perjeta este indicat în asociere cu trastuzumab și chimioterapie pentru:

- tratement neoadjuvant la pacienți adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc înalt de recurență.
- tratement adjuvant la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc înalt de recurență.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Perjeta trebuie inițiat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice. Perjeta trebuie administrat de către personal medical specializat în controlul anafilaxiei și într-un spațiu în care sunt disponibile imediat facilități complete de resuscitare. Pacienții tratați cu Perjeta trebuie să aibă un status al tumorii HER2-pozitiv, definit printr-un scor 3+ determinat prin imunohistochimie (IHC) și/sau un raport ≥ 2,0 evaluat printr-o metodă validată de hibridizare in situ (ISH). Pentru asigurarea acurateții și reproductibilității rezultatelor, testele trebuie efectuate într-un laborator specializat, care poate asigura validarea procedurilor de testare. Pentru instrucțiuni complete referitoare la performanța metodei și interpretare, vă rugăm să consultați prospectele testelor validate pentru HER2.

Doze: Doza inițială de încărcare recomandată de Perjeta este de 840 mg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă pe durata a 60 minute, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 420 mg administrată pe o durată de 30 până la 60 minute. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30- 60 minute după terminarea fiecărei perfuzii. Perioada de supraveghere trebuie să se incheie înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau de chimioterapie.Perjeta si trastuzumab trebuie administrate consecutiv și nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Perjeta si trastuzumab se pot administra în orice ordine. Atunci când se administrează cu Perjeta, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

• o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare recomandată de trastuzumab este de 8 mg/kg greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală.

• o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului. În cazul pacienților care urmează tratament cu taxani, Perjeta si trastuzumab trebuie administrate înainte de taxani. Atunci când se administrează cu Perjeta, doza inițială recomandată de docetaxel este de 75 mg/m2, și doza următoare crescută la 100 mg/ m² în funcție de schema terapeutică aleasă și de tolerabilitatea dozei inițiale. Alternativ, doza de docetaxel poate fi de 100 mg/m2 o după o schemă de tratament la 3 săptămâni la început, din nou în funcție de schema terapeutică aleasă. Dacă este utilizată o schemă de tratament pe bază de carboplatină, doza recomandată de docetaxel pe toata durata este de 75 mg/m2 (fără creșterea dozei). Atunci când se administrează Perjeta în tratamentul adjuvant, doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m2, o dată pe săptămână, timp de 12 cicluri. Medicamentele trebuie administrate consecutiv și nu trebuie amestecate în aceeași pungă de perfuzie. Perjeta și trastuzumab se pot administra în orice ordine. Dacă pacientului i se administrează docetaxel, acesta trebuie administrat după Perjeta și trastuzumab. Se recomandă o perioadă de supraveghere de 30 până la 60 minute după fiecare perfuzie cu Perjeta și înainte de începerea oricărei perfuzii ulterioare de trastuzumab sau docetaxel.

Cancer mamar metastazat: Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab și docetaxel. Tratamentul cu Perjeta și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă, chiar dacă tratamentul cu docetaxel este întrerupt.

Cancerul mamar incipient: În cazul tratamentului neoadjuvant, Perjeta trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu tratament neoadjuvant cu trastuzumab și chimioterapie, în cadrul schemei de tratament complet pentru neoplasmul cancerul mamar incipient. În cazul tratamentului adjuvant, Perjeta trebuie administrat în asociere cu trastuzumab 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 Perjeta și trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia. **Mod de administrare:** Perjeta se administrează prin perfuzie intravenoasă. Aceasta nu trebuie administrată prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Pentru doza inițială, se recomandă o durată a perfuziei de 60 de minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, următoarele perfuzii se pot administra pe o durată de 30 minute până la 60 minute.

Contraindicații

Hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.Disfuncție ventriculară stângă (inclusiv insuficiență cardiacă congestivă)

S-au raportat scăderi ale FEVS cu medicamente care blochează activitatea HER2, incluzând Perjeta. Incidența disfuncției sistolice ventriculare stângă (DVS) simptomatice [insuficiență cardiacă congestivă] a fost mai ridicată la pacienții tratați cu Perjeta în asociere cu trastuzumab și chimioterapie, comparativ cu trastuzumab și chimioterapie. Pacienții care au fost tratați anterior cu antraciclina sau au făcut radioterapie în zona toracelui pot prezenta un risc mai mare de scăderi ale FEVS. Majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă simptomatică raportate în cazul tratamentului adjuvant s-au înregistrat la pacienții care au urmat chimioterapie pe bază de antraciclina.

Reacții la administrarea perfuziei

Tratamentul cu Perjeta a fost asociat cu reacții cauzate de perfuzie inclusiv evenimente cu o evoluție letală. Se recomandă o supraveghere atentă a pacientului pe durata și timp de 60 minute după prima perfuzie și pe durata și timp de 30-60 minute după perfuziile următoare cu Perjeta. Dacă apare o reacție adversă importantă cauzată de perfuzie, viteza de perfuzare trebuie încetinită sau perfuzia întreruptă și trebuie administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții trebuie evaluați și monitorizați cu atenție pâna la dispariția completă a semnelor și simptomelor. La pacienții cu reacții severe cauzate de perfuzie trebuie să se aibă în vedere întreruperea definitivă a tratamentului. Această decizie clinică trebuie să fie bazată pe severitatea reacțiilor adverse anterioare și pe răspunsul la tratamentul administrat pentru reacția adversă.

Reacții de hipersensibilitate/anafilaxie

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a identifica orice reacție de hipersensibilitate. În timpul tratamentului cu Perjeta au fost raportate cazuri de hipersensibilitate severă, inclusiv anafilaxie și evenimente cu o evoluție letală. Pentru tratarea unor astfel de reacții, trebuie să fie disponibile, pentru a fi utilizate imediat, atât medicamente, cât și echipamente de urgență. Tratamentul cu Perjeta trebuie întrerupt definitiv în cazul apariției reacțiilor de hipersensibilitate de grad 4 conform NCI-CTCAE (anafilaxie), bronhospasmului sau sindromului de detresă respiratorie acută. Perjeta este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la pertuzumab sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția: Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Perjeta și o perioadă de 6 luni după ultima doză de Perjeta.

Sarcina: Există un număr limitat de date privind administarea de pertuzumab la femeile însărcinate.

Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Perjeta nu este recomandată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea: Deoarece anticorpus uman IgG se elimină în laptele matern iar potențialul de absorbție și nocivitatea asupra copilului sunt necunoscute, trebuie să se decidă întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Perjeta pentru mamă.

Fertilitatea: Nu s-au efectuat studii specifice de fertilitate la animale care să evalueze efectul pertuzumabului. Doar foarte puține date sunt disponibile din studiile de toxicitate cu doză repetată, în ceea ce privește riscul pentru efecte adverse asupra organelor de reproducere masculine. Nu s-au observat efecte adverse în cazul maimuțelor femele cynomolgus, mature din punct de vedere sexual, expuse la pertuzumab.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza reacțiilor adverse raportate, Perjeta nu are sau are o influență neglijabilă minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În timpul tratamentului cu Perjeta pot apărea amețeli (vezi pct. 4.8). Pacienții care prezintă simptome legate de administrarea perfuziei trebuie atenționați să nu conducă vehicule și să nu utilizeze utilaje până la dispariția simptomelor

Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Siguranța Perjeta a fost evaluată pe un număr mai mare de 6000 pacienți incluși în studii clinice de fază I, II și III efectuate la pacienți cu diverse tumori maligne și care au fost tratați în principal cu Perjeta administrat în asociere cu alte medicamente antineoplazice. Aceste studii au inclus studiile pivot CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) și APHINITY (n=4804). Siguranța Perjeta a fost concordantă, în general, la nivelul studiilor, deși incidența și cele mai frecvente reacții adverse (RA) la medicament au variat în funcție de administrarea Perjeta camonoterapie sau cu medicamente antineoplazice administrate concomitent.

Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 2 ani

Soluție diluată: Stabilitatea chimică și fizică după deschidere flaconului a fost demonstrată pentru 24 ore la 30°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

Precauții speciale pentru păstrare: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Natura și conținutul ambalajului: Flacon (din sticlă de Tip I) cu un dop (din cauciuc butilic) care conține 14 ml de soluție. Cutie cu 1 flacon.

DAPP: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germania

Numărul autorizației de punere pe piață: EU/1/13/813/001

Data primei autorizări: 4 Martie 2013

Data ultimei revizuirii a textului: 5 Iulie 2018

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală restrictivă. Înainte de prescriere vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

KADCYLA

PENTRU Rezumatul Caracteristicilor Produsului, VĂ RUGĂM ACCESAȚI: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kadcyla-epar-product-information_ro.pdf



 **TECENTRIQ** ▼
atezolizumab

CONNECT WITH PURPOSE

M-RO-00000912