

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 1127/669/2019 - iulie 2019

<b>COD PROTOCOL</b>	<b>DENUMIRE</b>	<b>sublista/cod boala/cod P</b>	<b>continuare prescriere medic familie</b>
A16AB09	IDURSULFASUM	C2-P6.12	NU
B06AC02	ICATIBANTUM	C2-P6.22	Da (si initiere pe baza scrisorii medicale de la Centrul de referinta/ Pilot de AEE)
L01XC15	OBINUTUZUMAB	C2-P 3	NU
L01XE10	EVEROLIMUS (VOTUBIA)	C2-P6.19	NU
L01XE33	PALBOCICLIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati,conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XX52	VENETOCLAX	C2-P3	NU

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 1127/669/2019. pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice actualizata la 03.09.2018" , "Lista protocoalelor terapeutice -octombrie 2018" si "Lista protocoalelor terapeutice - iunie 2019"

## „DCI: IDURSULFASE

### I. Generalități

#### **Definiție**

Sindromul Hunter este determinat de deficiența de Iduronat-2-sulfataza (I2S) care în mod normal clivează grupul sulfat de pe glicozaminoglicanii heparan și dermatan sulfat. O scădere a iduronat-2-sulfatazei conduce la acumularea de glicozaminoglicani nedegradați în lizozomii deferitelor organe și țesuturi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central. Acumularea depozitelor de glicozaminoglicani nedegradați conduce la alterarea structurii și funcțiilor țesuturilor și celulelor rezultând multiple disfuncții de organe și sisteme, producând un spectru larg de manifestări clinice cronice și progresive.

Incidența estimată a sindromului Hunter este de 0,69 – 1,19 la 100.000 de nou-născuți, este aproape exclusiv la populația masculină, deși au fost raportate cazuri și în rândul populației feminine, manifestările clinice fiind la fel de severe. Gena I2S este localizată pe cromozomul X și până acum au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale acesteia.

#### **Diagnostic**

Diagnosticul precoce este esențial pentru creșterea șanselor de îmbunătățire a condiției pacienților cu sindrom Hunter și implică o combinație între diagnosticul clinic, biochimic și molecular.

#### **Diagnosticul clinic**

În general medicul pediatru pune diagnosticul de sindrom Hunter ca urmare a manifestărilor apărute în primii ani de viață. Vârsta de prezentare la medicul pediatru poate varia în funcție de simptomatologia copilului, care poate varia de la manifestări blânde și discrete până la severe.

De multe ori copiii cu sindrom Hunter sunt supuși diferitelor intervenții chirurgicale înainte de diagnostic și de aceea un istoric chirurgical de hernie, timpanostomie, adenoidectomie, canal carpian poate ridica suspiciunea de sindrom Hunter.

În primele luni de viață simptomele sunt de tip respirator la care destul de frecvent se asociază hernie ombilicală și inghinală, statură mică, față aspră, macroglosie și hiperplazie gingivală.

#### **Manifestări clinice**

- Disfuncții respiratorii superioare și creșterea frecvenței infecțiilor respiratorii superioare
- Sindromul de apnee în somn este una din complicațiile destul de comune
- Interesarea structurilor osteo-articulare este o manifestare timpurie a sindromului Hunter și este caracterizată prin disostoza multiplă, macrocefalie, structură anormală a vertebrelor L1 și L2 cu apariția cifozei, creșterea diametrului antero-posterior al toracelui și subțierea diafizelor oaselor lungi, artropatie progresivă, sindrom de canal carpian
- Abdomen mărit ca urmare a hepato-splenomegaliei
- Scăderea acuității auditive
- Cardiomiopatie și boală valvulară
- Neurologic
  - Două treimi din pacienți au retard psihomotor, tulburări comportamentale, regresie neurologică. În formele atenuate simptomatologia și semnele clinice apar mai târziu cu disfuncții neurologice minime. La această categorie de pacienți dezvoltarea psihică și cognitivă este normală putând ajunge la vârsta adultă când pot să apară manifestări neurologice secundare urmare a stenozei cervicale, sindromului de canal carpian și hidrocefaliei
  - În formele severe manifestarea principală poate fi de natură psihică cu retard psihomotor ca urmare de depozitelor de glicozaminoglicani sau datorită altor mecanisme inflamatorii neurotoxice secundare

În cazurile severe decesul apare în prima sau a doua decadă a vieții ca urmare a bolii respiratorii obstructive sau insuficienței cardiace.

Prevalența semnelor și simptomatologia clinică a pacienților cu sindrom Hunter poate fi reprezentată în tabelul de mai jos

Organ/regiune anatomică	Semne/simptomatologie	Prevalența (%)
Regiunea capului	Dismorfism facial, facies uscat, macrocefalie, hidrocefalie	95
ORL	Macroglosie	70
	Otită medie	72
	Scăderea auzului	67
	Obstrucție nazală	34
	Creșterea tonsilelor/adenoidae	68
Cardiovascular	Murmur cardiac	62
	Boală valvulară	57
Gastro-intestinal	Hernie abdominală	78
	Hepato-splenomegalie	89
Osteoarticular	Redoare articulară cu limitarea funcțională sau contractura	84
	Cifoasă/scolioză	39
Neurologic	Hidrocefalie	17
	Convulsii	18
	Dificultăți la înghițire	27
	Sindrom de canal carpian	25
	Dificultăți de efectuare a manevrelor de finețe	33
	Hiperactivitate	31
	Tulburări cognitive	37
	Tulburări comportamentale	36

### **Diagnosticul biochimic**

În majoritatea cazurilor glicozaminoglicanii urinari sunt crescuți dar nu reprezintă un diagnostic de certitudine pentru sindromul Hunter fiind necesare evaluări suplimentare. Testarea glicozaminoglicanilor urinari poate fi cantitativă dar și calitativă (prin electroforeză și cromatografie) și are dezavantajul unei lipse de specificitate cu multe rezultate fals-negative. Documentarea creșterii glicozaminoglicanilor urinari în

special a dermatanului și heparanului orientează medicul către testarea enzimatică sanguină care pune diagnosticul definitiv de sindrom Hunter prin obiectivarea deficienței iduronat-2-sulfatazei.

### **Diagnosticul molecular**

Deși nu este necesar pentru stabilirea diagnosticului definitiv de sindrom Hunter, testarea genei I2S poate fi utilă în cazurile limită sau în special pentru cuplurile fertile care solicită consiliere genetică sau testare prenatală, dar au fost descrise mai mult de 300 de mutații ale genei.

## **II. Tratament**

Tratamentul pacienților cu sindrom Hunter se face cu idursulfază care este o formă purificată a enzimei lizozomale iduronat-2-sulfatază, obținută dintr-o linie de celule umane și care este analog al enzimei produse pe cale naturală.

## **III. Criterii de includere în tratament**

Pacienți de sex masculin dar și feminin cu diagnostic de certitudine de sindrom Hunter. Deși toate ghidurile terapeutice recomandă utilizarea idursulfazei la copii cu vârste mai mari de 5 ani, studii clinice recente arată că se poate administra și la copii cu vârste mai mici, rezultatele demonstrând un profil de siguranță și un raport beneficiu-risc similar cu al pacienților peste 5 ani.

## **IV. Criterii de excludere din tratament**

### **Contraindicații absolute**

- Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, dacă hipersensibilitatea nu este controlată
- Istoric de reacții anafilactice/anafilactoide

### **Contraindicații relative** – administrarea se face după stabilizare și control

- Tulburări ale sistemului nervos – cefalee, amețeală, tremor
- Tulburări cardiace – aritmie, tahicardie
- Tulburări cardiace - hiper sau hipotensiune arterială
- Tulburări respiratorii – dispnee, bronhospasm, hipoxie, afecțiuni respiratorii ale căilor aeriene inferioare
- Tulburări gastro – intestinale – dureri abdominale severe, vărsături
- Tulburări cutanate – erupții cutanate extinse, eritem cutanat extins

### **Atenționări speciale**

La unii pacienți au fost observate reacții anafilactice care pot pune viața în pericol și după câțiva ani de la inițierea tratamentului. Reacții anafilactice tardive au fost observate și până la 24 de ore de la reacția inițială

## **V. Doze**

Idursulfaza se administrează în doze de 0,5 mg/kg la intervale de o săptămână, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, durată care poate fi redusă treptat la 1 oră în cazul în care nu s-au observat reacții adverse asociate perfuziei. Se poate avea în vedere administrarea la domiciliu a perfuziei cu Elaprase în cazul pacienților care au fost tratați timp de mai multe luni în spital și care au o bună toleranță la perfuzie. Administrarea perfuziei la domiciliu trebuie să se facă sub supravegherea unui medic sau a unui cadru medical.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

La pacienții sub tratament cu idursulfază standardul de monitorizare îl reprezintă nivelul glicozaminoglicanilor urinari care arată răspunsul terapeutic.

Monitorizarea clinică se efectuează în mod regulat de către medic conform tabelului de mai jos:

	Evaluare	Recomandare
Istoric medical	Evaluare clinică și evaluarea dezvoltării	Bianual
Examinare fizică	Evaluare clinică, măsurarea greutateii, înălțimii, tensiunii arteriale, circumferința craniului	Bianual
Neurologic	Evaluare cognitivă	Anual
Cardiovascular	Echocardiogramă. EKG	Anual
Musculoscheletal	Evaluarea osteo-articulară	Anual

#### **VII. Criterii de întrerupere temporară sau totală a tratamentului**

- Formă severă sau avansată la care nu se observă nicio eficacitate terapeutică
- După 6-12 luni de administrare fără documentarea vreunui beneficiu terapeutic evident
- Exacerbarea tulburărilor comportamentale ca urmare a administrării idursulfazei
- Declin neurologic progresiv
- Reacții adverse grave legate de administrarea idursulfazei
- Comorbidități amenințătoare de viață
- Sarcină
- Alăptare

**VIII. Prescriptori:** Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitățile: pediatrie, gastroenterologie, hematologie.

#### **NOTĂ:**

Monitorizarea copiilor și adulților cu sindrom Hunter se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetica Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.”

## **“DCI: ICATIBANTUM**

### **I. Definiție**

Angioedemul ereditar (AEE) este o boala genetica, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH). Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare. Atacurile recurente dureroase abdominale mimează abdomenul acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%. Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată

### **II. Diagnostic**

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri

### **III. Indicații terapeutice**

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikina B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar (AAE) prin deficiența de C1-inhibitor esteraza (C1-INH) la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

### **IV. Criterii de includere în tratament**

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții cu vârsta de > 2 ani cu diagnosticul confirmat de AEE cu deficiența de C1-INH de către Centrul de Expertiză/Pilot de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de acesta va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

### **V. Criterii de excludere din tratament**

Nu beneficiază de tratament cu Icatibant pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent. Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației.

### **VI. Mod de administrare**

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C)

#### **VII. Doze**

Adulți: Doza recomandată este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În majoritatea cazurilor, o singură injecție cu Icatibant este suficientă pentru tratamentul unei crize de angioedem ereditar. În cazul în care nu se obține o ameliorare suficientă sau dacă simptomele reapar, se poate administra o a doua injecție cu Icatibant după 6 ore. Dacă cea de-a doua injecție nu produce o ameliorare suficientă sau se observă o revenire a simptomelor, poate fi administrată o a treia injecție de Icatibant, după un alt interval de 6 ore. În decursul a 24 de ore nu este recomandat să se administreze mai mult de 3 injecții cu Icatibant

Copii și adolescenți: Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală după cum urmează:

12-25kg	10 mg (1.0 ml)
26-40 kg	15 mg (1.5 ml)
41-50 kg	20 mg (2.0 ml)
51-65 kg	25 mg (2.5 ml)
Peste 65 kg	30 mg (3.0 ml)

La copil nu se administrează doza/atac.

#### **VIII. Monitorizarea tratamentului**

O dată pe an, tratamentul fiecărui pacient va fi vizat de Centrul de Expertiză/Pilot de AEE, prin evaluarea jurnalului pacientului, eliberat de acesta.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasmă proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

În cazul în care simptomele nu se ameliorează suficient sau reapar după autoadministrarea injecției, se recomandă ca pacientul să solicite sfatul medicului iar dozele ulterioare să fie administrate într-o instituție medicală.

#### **IX. Prescriptori**

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Expertiză/Pilot de AEE

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Trebuie evitată prescrierea de 3 doze pacienților cu atacuri foarte rare, pentru a nu rămâne cu medicație neutilizată după termenul de expirare.

Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării primelor două doze corespunzătoare fiecărei prescripții și numai după verificarea de către prescriptor a notării de către pacient în jurnalul propriu, a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației înainte fiecărei noi prescripții.

## „DCI: OBINUTUZUMAB

### I. Indicația terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.

2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab în monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

### II. Criterii de includere în tratament

- La pacienții cu LLC și indicație de inițiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- La pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.

### III. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- Pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- Nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

### IV. Tratament

Doze:

- **Leucemie limfocitară cronică (LLC):** se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.
  - În Ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab. Se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).
  - Dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.
  - Dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în Ziua 2.



O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- Ciclul 1 de tratament – acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1 – o parte a primei doze (100 mg)
  - Ziua 2 sau Ziua 1 (continuare) – restul primei doze, 900 mg
  - Ziua 8 – doză completă (1000 mg)
  - Ziua 15 – doză completă (1000 mg)
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 – o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

- **Limfom folicular (LF):** se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu bendamustină – fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile.

- Acestea vor fi urmate de o „fază de întreținere“ – în acest interval se va administra Obinutuzumab în monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

o **Terapie de inducție**

- Ciclul 1 de tratament – aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1 - doză completă (1000 mg)
  - Ziua 8 - doză completă (1000 mg)
  - Ziua 15 - doză completă (1000 mg).
- Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6 - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:
  - Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1-6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg/m<sup>2</sup>/zi

o **Terapie de întreținere**

- Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

**Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)**

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [ $> 25 \times 10^9 /l$ ] și/sau insuficiență renală [ $Cl_{cr} < 70$  ml/min]) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic. Profilaxia:

- hidratare corespunzătoare
- uricostatice (de exemplu, *alopurinol*) sau
- urat-oxidază (de exemplu, *rasburicază* începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

### **Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)**

#### **- Ziua 1, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC - cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/ antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/ paracetamol)
- antihistaminic – cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

#### **- Ziua 2, ciclul 1:**

- corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)
- analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen/ paracetamol)
- antihistaminic – cu 30 minute înainte ( 50 mg difenhidramină)
- se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

### **V. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucogramă cu Formulă leucocitară
- Biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze ( TGO, TGP), fosfataza alcalină.
- Evaluare cardiologică ( EKG, ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)
- Periodic:
- Hemoleucograma cu formulă leucocitară
- Biochimie: funcție renală ( creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină
- Ionograma : potasiu seric
- Reevaluare cardiologică (EKG, Ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

### **VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab: lipsa de raspuns sau intoleranta**

**VII. Prescriptori:** Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

## **DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)**

### **SECȚIUNEA 1: I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

#### 1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesita interventie neurochirurgicala de urgenta sau care nu poate fi operat.
- Prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0.5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT)
- Creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale
- Vârsta  $\geq$  1 an

#### 2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

#### 3. Doze și mod de administrare:

- Doza inițială recomandată de Everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m<sup>2</sup>, concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului;
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri:  $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml;
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate;
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a Everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.

- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus
- Investigații imagistice (IRM):

1. La fiecare 3 luni în primul an de tratament;

2. La 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; La 12 luni, începând cu al doilea an de tratament;

#### 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat – pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul

programului daca acesta s-a dovedit efficient pentru indicatia pentru care este administrat si pacientul este stabil.

10.Prescriptori: Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se afla în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

## **SECȚIUNEA 2: II. INDICAȚII: Angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)**

### 1. Metodologia de includere în tratamentul cu Everolimus:

- Pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale) dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată.
- Leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie. (Evidență de Categorie 1);
- Creșterea în dimensiuni a angioliipomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- Evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

### 2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- Pacienții cu simptomatologie acută datorată angiomiolipomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

### 3. Doze și mod de administrare:

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate
- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului Renină-Angiotensină- Aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR. (Evidență de Categorie 1)

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angiomiolipom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a status-ului hepatic (Child-Pugh).

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Volumul Angiomiolipomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
- Investigații imagistice (CT sau RMN):
- La fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu Everolimus;
- RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
- Evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale;

#### 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

#### 8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

#### 9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat – pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie neurologie și neurologie pediatrică (dupa confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de care nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se afla in relatii contractuale, în termen de maximum 10 zile de la intreruperea tratamentului.

### **SECȚIUNEA 3: III. INDICAȚII: Epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant\* asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)**

\* crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deși au fost administrate cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate și administrate corect, în monoterapie și/sau combinație

1. Metodologia de includere în tratament cu Everolimus:

- Pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente\* la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Everolimus:

- Hipersensibilitate cunoscută la Everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți
- Pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență
- Pacienți care prezinta crize epileptice de alte cauze decât asociate complexului sclerozei tuberoase

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de Everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos
- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de Everolimus comprimate pentru dispersie orală

Doza inițială de Everolimus la pacienții cu Convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
<6 ani	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥6 ani	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică

#### 4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1, nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă, trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

#### 5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară, la minimum 1 săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatiche de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate
- Creșterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: Noua doză de everolimus = doza curentă x (concentrația țintă / concentrația curentă)
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatiche la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienți cu suprafață corporală stabilă.

#### 6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate

#### 7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbarea frecvenței crizelor epileptice)
- Reacții adverse severe sau contraindicații
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare

#### 8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol



9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat – pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: Medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se afla în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.”.

## **„DCI: Palbociclib**

### **I. Indicații:**

- Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar local-avansat, recurent sau metastatic, în absența „**crizei viscerale**” **simptomatice**\* (determinări secundare viscerale, de obicei hepatice și / sau pulmonare extensive, numeroase, care induc grade variate de insuficiență de organ; determinările secundare viscerale pot fi localizate și la nivelul altor organe) care pune în pericol prognosticul vital pe termen scurt, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarele situații:

- în asocieră cu un inhibitor de aromataza
- în asocieră cu fulvestrant la pacienți cărora li s-a administrat tratament endocrin anterior

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

\*În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară și implicare hepatică peste 50%. Prescrierea palbociclib la pacienți cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinației hormonoterapie plus palbociclib (+/- bisfosfonati pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

### **II. Criterii de includere în tratament:**

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

### **III. Criterii de excludere din tratament:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

#### **IV. Tratament:**

- Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

- Doza recomandată este de **palbociclib** 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de **letrozol** este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromataza trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în zilele 1, 15, 29 și, ulterior o dată pe lună. Înainte de a începe tratamentul cu combinația palbociclib plus fulvestrant și pe parcursul acesteia, femeile la pre/perimenopauză trebuie să fie tratate cu agoniști de LHRH.

Modificările dozei de PALBOCICLIB – conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

#### **V. Monitorizarea tratamentului:**

- Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu palbociclib și la începutul fiecărui ciclu, precum și în ziua 14 din primele 2 cicluri.

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.

- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4

- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive

#### **VI. Întreruperea tratamentului:**

- Progresia bolii (obiectivat imagistic și/sau clinic)

- Toxicități inacceptabile

- Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 75 mg/zi

#### **VII. Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

## ”DCI: VENETOCLAX

### INDICATIE:

- Leucemia limfocitara cronică (LLC)

### CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatica cronică (LLC)** – **în monoterapie**
  - a. în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
  - b. în absența deleției 17p sau a mutației TP53 – pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
- Pacienți adulți cu **leucemie limfocitară cronică (LLC)** care au primit anterior cel puțin un tratament - **în asociere cu rituximab.**

### CRITERII DE EXCLUDERE din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- Sarcina și alăptarea.
- Insuficiența hepatică severă

### TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

#### • Doza recomandată:

#### Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

**Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei**

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

### Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab

### Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

### Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

### • Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:
  - încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul  $\geq 5$  cm sau număr absolut de limfocite (NAL)  $\geq 25 \times 10^9 / l$ ] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.
  - funcția renală diminuată (clearance al creatininei [CICr]  $< 80$  ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului
- Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.
- **Măsurii:**
  - Evaluarea încărcăturii tumorale înainte începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)

- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.
- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 – 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.
- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.
- Analize de laborator.
  - a. Înainte de administrarea dozei:
    - efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.
    - testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.
  - b. După administrarea dozei:
    - pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.
    - dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.
    - nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.
    - același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.
- Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

• **Ajustarea dozelor:**

- a. **Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.**
  - Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).
- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală

**b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.**

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:
  - oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,
  - neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau
  - a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.
- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.
- La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

**Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate**

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
<sup>a</sup> Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.	

**c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A**

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice
- Perioada de inițiere și de ajustare a dozei
  - Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
  - Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luata în considerare utilizarea de alternative terapeutice.
  - În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.
  - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei.
  - Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
  - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
  - Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• **Omiterea unei doze.**

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

• **Durata tratamentului:**

Tratamentul în monoterapie trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient. Pentru administrarea în combinație, durata tratamentului este de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 de Rituximab

**REACTII ADVERSE:**

- Hematologice: neutropenie, anemie



- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hipericemie, hipocalcemie, creșterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

## **ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUTII**

### **- Insuficiența renală**

- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr  $\geq$ 30 ml/min și  $<$ 90 ml/min).
- La pacienții cu insuficiență renală (ClCr  $<$ 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.

### **- Insuficiența hepatică**

- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### **- Neutropenie .**

- La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.

### **- Imunizare.**

- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.

### **- Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la femei.**

- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive

eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.
- **Sarcina și alăptarea.**
  - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
  - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- **Fertilitate.**
  - Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

### **PRESCRIPTORI:**

- Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).”