

DCI IMATINIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

- Tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
 - Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:
 - dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut > 5/50HPF
 - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
 - localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2cm și cu index mitotic < 5/50HPF
 - marginile chirurgicale microscopic pozitive
 - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- sarcină/alăptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- **GIST:** 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- **DFSP:** 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului
- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

VII. Durata tratamentului:

- GIST maligne inoperabile și/sau metastatice- până la progresia bolii
- GIST tratament adjuvant - Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susținere a acestei indicații a fost de 36 luni.
- DFSP - Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul continuă să obțină beneficii.

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

B. PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

I. Indicații:

- Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
- Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
- SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
- Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

II. Criterii de includere:

1. La pacienții adulți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
5. LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
6. SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
7. Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

2. La pacienții copii și adolescenți:

1. LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
2. LMC Ph1+ - faza accelerată
3. LMC Ph1+ - faza blastică
4. LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

III. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

IV. Tratament:

Doze:

1. La pacienții adulți:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. La pacienții copii și adolescenți:

- LMC faza cronică și faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - **Toxicitate hepatică:**
 - o când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinibum trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
 - o tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

V. Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înaintea începerii tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

VI. Întreruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranța la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”