”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 418, cod (L01EX18): DCI AVAPRITINIBUM

A. TUMORI GASTROINTESTINALE STROMALE (GIST)

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):
Avapritinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastrointestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).

*Această indicație se codifică la prescriere prin codul 193 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală***.**

II. Criterii de includere:
- Diagnostic confirmat de GIST nerezecabil sau metastatic cu o mutație D842V în gena PDGFRα.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:
- Absenţa mutație D842V în gena PDGFRα.
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

IV. Doze si mod de administrare:
Doza inițială recomandată de avapritinibum este de 300 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar. Comprimatele trebuie luate pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă. Pacienții trebuie să înghită comprimatul(ele) întreg(i), cu un pahar cu apă.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibum cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinibum trebuie redusă de la 300 mg pe cale orală o dată pe zi până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi.
Dacă se omite o doză de avapritinibum, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore.
Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată.
Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinibum, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată.

V. Modificările dozei:
Poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului, cu sau fără reducerea dozei, pentru gestionarea reacțiilor adverse, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.
Doza trebuie ajustată în funcție de siguranță și tolerabilitate.
Reducerile și modificările dozei recomandate, pentru reacții adverse, sunt furnizate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Reduceri ale dozei recomandate de Avapritinibum pentru reacții adverse:

Reducerea dozei	GIST (doza inițială de 300 mg)
Prima	200 mg o dată pe zi
A doua	100 mg o dată pe zi

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

Avapritinibum a fost asociat cu o incidență crescută a reacțiilor adverse hemoragice, incluzând reacții adverse grave și severe, cum sunt hemoragia gastrointestinală și hemoragiile intracraniene la pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată.

Reacțiile adverse hemoragice gastrointestinale au fost reacțiile adverse hemoragice cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu avapritinibum pentru pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată, apărând și hemoragii hepatice și tumorale.

Supravegherea de rutină a reacțiilor adverse hemoragice trebuie să includă examenul fizic. Hemoleucograma completă, incluzând trombocitele și parametrii de coagulare trebuie monitorizați, în special la pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei tratați cu anticoagulante (de exemplu, warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente concomitente care cresc riscul de sângerare.

Hemoragii intracraniene

S-au raportat reacții adverse grave de hemoragie intracraniană la pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate cărora li s-a administrat avapritinibum. Mecanismul exact nu este cunoscut. Nu există experiență din studii clinice privind utilizarea avapritinibum la pacienți cu metastaze cerebrale. Înainte de inițierea avapritinibum, riscul de hemoragie intracraniană trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu risc crescut, incluzându-i pe cei cu trombocitopenie, anevrism vascular sau antecedente de hemoragie intracraniană sau accident cerebral vascular în anul anterior. Pacienții care prezintă semne și simptome neurologice relevante clinic (de exemplu, dureri de cap puternice, probleme de vedere, somnolență și/sau slăbiciune focală) în timpul tratamentului cu avapritinibum trebuie sa oprească administrarea avapritinibum și să-și informeze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Scanarea cerebrală prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) poate fi efectuată la latitudinea medicului, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Pentru pacienții cu hemoragie intracraniană observată în timpul tratamentului cu avapritinibum, indiferent de gradul de severitate, administrarea avapritinibum trebuie întreruptă definitiv.

Efecte cognitive

Pot apărea efecte cognitive cum sunt afectarea memoriei, tulburări cognitive, stare de confuzie și encefalopatie la pacienții cărora li se administrează avapritinibum. Mecanismul efectelor cognitive nu este cunoscut.

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați din punct de vedere clinic cu privire la semnele și simptomele unor evenimente cognitive, cum sunt pierderea memoriei, confuzia și/sau dificultățile de funcționare cognitivă noi sau crescute. Pacienții trebuie să-și anunțe imediat profesionistul din domeniul sănătății dacă manifestă simptome cognitive noi sau agravate.

Pentru pacienții cu efecte cognitive observate asociate tratamentului cu avapritinibum, trebuie să se reducă dozele conform RCP.

În studiile clinice, reducerea dozei sau întreruperea administrării au ameliorat efectele cognitive de grad ≥ 2 comparativ cu absența acțiunii.

Retenția de lichide
Au fost raportate cazuri de retenție a lichidelor, inclusiv cazuri grave de edem localizat (edem facial, periorbital, periferic și/sau efuziune pleurală sau edeme generalizate cu o categorie de frecvență de cel puțin frecvente, la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care au luat avapritinibum.
Alte edeme localizate (edem laringian și/sau efuziune pericardică) au fost raportate mai puțin frecvent.
Prin urmare, se recomandă ca pacienții să fie evaluați din punct de vedere al acestor reacții adverse, incluzând evaluarea regulată a greutății și simptomelor respiratorii. O creștere neașteptată în greutate sau simptomele respiratorii care indică retenția de lichide trebuie investigate atent și trebuie luate măsuri de îngrijire de susținere și terapeutice adecvate, cum sunt diureticele. Pentru pacienții care se prezintă cu ascită, se recomandă evaluarea etiologiei ascitei.

Prelungirea intervalului QT
S-a observat prelungirea intervalului QT la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate tratați cu avapritinibum în studii clinice.
Prelungirea intervalului QT poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.
Avapritinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT sau cu risc de prelungire a intervalului QT (de exemplu, din cauza medicamentelor concomitente, a bolilor cardiace preexistente și/sau a tulburărilor electrolitice).
Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului crescut de reacții adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT și aritmii asociate. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4, se vor modifica dozele conform RCP.
Trebuie luate în considerare evaluări ale intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) dacă avapritinibum este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

Inhibitori și inductori ai CYP3A4
Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrația plasmatică de avapritinibum.
Administrarea concomitentă cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată, deoarece poate scădea concentrația plasmatică de avapritinibum.

Reacție de fotosensibilitate
Trebuie evitată sau redusă la minim expunerea la lumina directă a soarelui din cauza riscului de fototoxicitate asociată cu avapritinibum. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri cum sunt îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

Grupe speciale de pacienți:
Vârstnici
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

Insuficiență renală
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearanceul creatininei (CLCr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault].
Avapritinibum nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLCr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLCr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată.

Insuficiență hepatică
Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST).
Avapritinibum nu a fost studiat la subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, utilizarea acestuia la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu poate fi recomandată.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:
Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnaţi.”

<u>B.MASTOCITOZĂ SISTEMICĂ AVANSATĂ (ADVSM)</u>

DEFINIȚIA AFECȚIUNII
Mastocitoza sistemică este o boală hematologică caracterizată prin proliferarea și acumularea clonală de mastocite în măduva osoasă și/sau alte organe extracutanate. Formele avansate includ mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) și leucemia cu celule mastocitare (MCL).

I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum)
În monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu mastocitoza sistemica agresiva (ASM), mastocitoza sistemica cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), dupa cel putin o terapie sistemica.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere în tratament
- pacienți adulți cu mastocitoză sistemică avansată (AdvSM):
  - mastocitoză sistemică agresivă (ASM),
  - mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau
  - leucemie cu celule mastocitare (MCL)
- pacienți care au primit anterior cel puțin o terapie sistemică pentru mastocitoză sistemică avansată.

Diagnosticul de mastocitoză sistemică trebuie stabilit conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS).

III. Contraindicații
- Hipersensibilitate la avapritinibum sau la oricare dintre excipienți.
- Număr de trombocite < 50×10^9/L la inițierea tratamentului.

- Sarcina și alăptarea.
- Administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori puternici/moderați ai CYP3A trebuie evitată.

IV. Tratament

Doza recomandată pentru mastocitoză sistemică avansată (AdvSM) este de 200 mg avapritinibum administrat oral o dată pe zi, pe stomacul gol (cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă).

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Doza trebuie ajustată conform recomandărilor, în funcție de siguranță și tolerabilitate.

Reducerile și modificările dozei pentru reacții adverse sunt recomandate la pacienții cu AdvSM sunt furnizate în Tabelele 1 și 2.

Tabel 1. Reduceri ale dozei recomandate de avapritinibum **în cazul apariției reacțiilor adverse**

Reducerea dozei	**AdvSM (doza inițială 200 mg)**
Prima reducere	100 mg o dată pe zi
A doua reducere	50 mg o dată pe zi
A treia reducere	25 mg o dată pe zi

Tabel 2. Reduceri ale dozei recomandate de avapritinibum **în cazul următoarelor reacții adverse** (conform RCP)

Reacția adversă	**Severitate***	**Modificarea dozei**
Hemoragie intracraniană	Orice grad	Întrerupere definitivă a tratamentului
Efecte cognitive**	Grad 1	Continuați cu aceeași doză, reduceți doza sau întrerupeți până la ameliorare până la nivelul inițial sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă.
	Grad 2–3	Întrerupeți terapia până la ameliorare până la nivelul inițial, Gradul 1 sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă.
	Gradul 4	Întrerupeți definitiv administrarea.
Trombocitopenie	<50 ×10⁹/L	Întrerupeți administrarea dozelor până ce numărul de trombocite este ≥ 50 x 109 /l, apoi reluați la o doză redusă (vezi Tabelul 1). Dacă numărul de trombocite nu revine la peste 50 x 109 /l, luați în considerare administrarea de terapie de susținere cu trombocite.

** Severitatea reacțiilor adverse clasificate în baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute, NCI), versiunea 4.03 și 5.0 ** Reacții adverse cu impact asupra activităților vieții zilnice (Activities of Daily Living, ADL) pentru reacții adverse de gradul 2 sau peste.*

Doze omise

Dacă se omite o doză de avapritinibum, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore (vezi Mod de administrare). Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinibum, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată

V. Monitorizarea tratamentului

- Hemoleucograma completă, inclusiv determinarea numărului de trombocite, trebuie monitorizată periodic pe durata tratamentului. La pacienții tratați cu avapritinibum se pot observa anemie, neutropenie și trombocitopenie, motiv pentru care evaluarea hematologică trebuie efectuată regulat pe parcursul terapiei.
- Numărul de trombocite trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului. Tratamentul cu avapritinibum nu este recomandat la pacienții cu număr de trombocite $<50 \times 10^9$/L. După inițierea terapiei, numărul de trombocite trebuie monitorizat la intervale regulate, în special în primele 8 săptămâni de tratament.
- Funcția hepatică trebuie evaluată periodic, prin determinarea transaminazelor serice (AST, ALT) și a bilirubinei, având în vedere posibilitatea apariției creșterilor valorilor acestor parametri în timpul tratamentului.
- Pacienții trebuie monitorizați clinic pentru apariția semnelor și simptomelor neurologice, inclusiv tulburări cognitive, afectarea memoriei, confuzie sau alte modificări ale statusului mental.
- Se recomandă evaluarea retenției de lichide, inclusiv monitorizarea apariției edemelor periferice sau periorbitale, a efuziunilor pleurale sau pericardice și a creșterii ponderale inexplicabile.
- Monitorizarea intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) trebuie luată în considerare la pacienții cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT sau la cei care primesc concomitent medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse gastrointestinale, precum greață, vărsături sau diaree, iar tratamentul simptomatic trebuie instituit conform practicii clinice standard.
- Având în vedere riscul de reacții adverse hemoragice, pacienții trebuie evaluați clinic pentru semne de sângerare și trebuie efectuate periodic investigații de laborator adecvate.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii: tratamentul cu avapritinibum a fost asociat cu apariția reacțiilor adverse hemoragice, inclusiv hemoragii gastrointestinale și hemoragii intracraniene. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de sângerare.

În cazul apariției unei hemoragii intracraniene, tratamentul trebuie întrerupt definitiv.

Trombocitopenie: avapritinibum poate determina scăderea numărului de trombocite. Numărul de trombocite trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului și monitorizat periodic pe parcursul terapiei.
Efecte cognitive: pot apărea tulburări de memorie, confuzie sau alte tulburări cognitive. Pacienții trebuie monitorizați clinic pentru apariția sau agravarea acestor simptome.
Retenția de lichide: tratamentul poate fi asociat cu edeme periferice sau periorbitale, efuziuni pleurale sau pericardice și edeme generalizate.
Prelungirea intervalului QT: avapritinibum poate determina prelungirea intervalului QT, fiind necesară prudență la pacienții cu factori de risc sau care primesc medicamente ce pot prelungi intervalul QT.
Tulburări gastrointestinale: diareea, greața și vărsăturile sunt reacții adverse frecvente și trebuie gestionate conform practicii clinice standard.
Interacțiuni medicamentoase: administrarea concomitentă cu inhibitori sau inductori puternici ai CYP3A trebuie evitată, deoarece poate modifica concentrația plasmatică a avapritinibum.
Fotosensibilitate: pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea excesivă la radiații solare și să utilizeze măsuri adecvate de protecție solară.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu avapritinibum se întrerupe în următoarele situații:

- **progresia bolii** sub tratament;
- apariția unei **hemoragii intracraniene**;
- apariția unei **toxități inacceptabile**, în pofida reducerii dozei sau a întreruperii temporare a tratamentului.

VIII. Prescriptori

Inițierea și continuarea tratamentului se realizează de către medicii din specialitatea hematologie.”