”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 161 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS

1. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicaţii – Carcinom renal

II. Criterii de includere

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine şi/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi aflaţi sub tratament cronic cu corticosteroizi (> 5 mg/zi prednison sau echivalent) sau alţi agenţi imunosupresivi,
2. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacţii adverse inacceptabile şi necontrolabile chiar şi după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacţiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări:

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică) şi ocazional, letale,
- reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală,
- cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.
Pacienţii vârstnici (> 65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă renală: Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă hepatică:

- uşoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul; în acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic – evaluarea prin ex CT/RMN;
- înainte de iniţierea tratamentului şi periodic – funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- frecvent – control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
- periodic – depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstiţială sau pneumonită; apariţiei ulceraţiilor bucale; apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad $\leq$ 1) şi reiniţierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situaţii (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecţioasă grad 2,3
- stomatită grad 2,3
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) – grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, şi grad 3
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 3
- trombocitopenie – grad 2 (< 75, $\geq 50 \times 10^9$/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq 75 \times 10^9$/I), grad 3 şi 4 ($< 50 \times 10^9$/I), până la revenirea la grad $\leq$ 1 ($\geq 75 \times 10^9$/I), neutropenie - grad 3 (> 1, $\geq 0{,}5 \times 10^9$/l), până la revenirea la grad < 2 ($\geq 1 \times 10^9$/I), grad 4 ($< 0{,}5 \times 10^9$/I), până la revenirea la grad $\leq$ 2
- neutropenie febrilă – grad 3, până la revenirea la grad $\leq$ 2 ($\geq 1{,}25 \times 10^9$/I) şi dispariţia febrei

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecţioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4
- stomatită – grad 4

- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

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

2. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicaţie – Tumori neuroendocrine nefuncţionale, nerezecabile sau metastatice, bine diferenţiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară sau gastro-intestinală, la adulţi cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrină bine diferenţiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară sau gastro- intestinală (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiţii de siguranţă: funcţii medulară hematogenă, renală şi hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferenţiată cu indice de proliferare (Ki-67) crescut

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.
Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenţionări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)

3. reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală
5. cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:
Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.
Pacienţii vârstnici (> 65 ani)**:** Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă renală**:** Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă hepatică**:**

- ușoară (Child-Pugh A) - doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) - doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) - everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic – evaluare periodică prin ex CT/RMN;
- înainte de iniţierea tratamentului şi periodic – glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic – depistarea simptomelor care pot indica:
    - boală pulmonară interstiţială sau pneumonită
    - apariţiei ulceraţiilor bucale
    - apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului
Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant – până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie – grad 3, trombocitopenie – grad 2 - 4, neuropenie – grad 3 - 4).
Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecţioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4
- stomatită – grad 4
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

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

3. CANCER MAMAR

I. Indicaţie (**face obiectul unui contract cost-volum**)– Tratamentul cancerului mamar în stadiu avansat cu receptori pentru hormoni prezenți, cu HER-2/neu negativ, administrat în combinatie cu exemestane, la femeile în postmenopauză, fără boală viscerală simptomatică, după recurență sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază nonsteroidal.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin prin codul 124(conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

NOTA: Pentru această indicație se poate prescrie doar denumirea comercială Afinitor pentru care a fost emisă Decizie de includere condiționată în Listă și care face obiectul contractului cost volum.

II. Criterii de includere:

- Cancer mamar local-avansat sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi, HER2 negativ
- Recurența sau progresia bolii în urma administrării unui inhibitor de aromatază nonsteroidan
- Sunt eligibile și pacientele care au progresat în timpul sau după tratamentul adjuvant cu un inhibitor de aromatază non-steroidian
- ECOG 0-2
- Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

- Pacienţi care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
- Pacienţi cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic

IV. Posologie

Doza recomandată şi mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeaşi oră.

Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Dacă o doză este omisă, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci, ca de obicei, următoarea doza prescrisă.

Atenţionări: au fost raportate:

- pneumonită neinfecţioasă (inclusiv boala pulmonară interstiţială) este un efect de clasă al derivaţilor rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe şi în câteva ocazii, rezultatul letal)
- infecţii bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecţii cu patogeni oportunişti (unele au fost severe – au produs sepsis, insuficienţă respiratorie sau hepatică şi ocazional, letale)
- reacţii de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
- ulceraţii ale mucoasei bucale, stomatită şi mucozită bucală
- cazuri de insuficienţă renală (inclusiv insuficienţă renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:
Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.
Pacienţii vârstnici (> 65 ani)**:** Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă renală**:** Nu este necesară ajustarea dozei.
Insuficienţă hepatică**:**
- uşoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depăşeşte riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depăşită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului

V. Monitorizare
- imagistic – evaluare periodică prin ex. CT/RMN;
- înainte de iniţierea tratamentului şi periodic – glicemie, funcţia renală (uree, creatinină), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic – depistarea simptomelor care pot indica:
    - boală pulmonară interstiţială sau pneumonită
    - apariţiei ulceraţiilor bucale
    - apariţiei reacţiilor de hipersensibilitate

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului
Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant – până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) şi reiniţierea cu doză redusă se recomandă în cazul apariţiei unor toxicităţi gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecţioasă grad 2, 3, stomatită grad 2, 3, hiperglicemie, dislipidemie – grad 3, trombocitopenie – grad 2 - 4, neuropenie – grad 3 - 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:
- pneumonită neinfecţioasă – grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4

- stomatită – grad 4
- alte toxicităţi non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reiniţierea tratamentului; grad 4
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4
- neutropenie febrilă – grad 4
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

VII. Prescriptori

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