

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 163, cod (L01XE12): DCI VANDETANIBUM

I. Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârsta > 5 ani
- c) ECOG 0-2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex - doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (< 150/90 mmHg)
- g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90 mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină/alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat > 480 msec.
- f) Istoric de torsada vârfulor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicină intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalolol, Ibutilid și Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- a) Toxicitatea cutanată.
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
- d) Insuficiență cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- e) Alungirea intervalului QT - este dependența de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatice de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleași perioade.
După reducerea dozei de vandetanib datorită alungirii QT, trebuie aplicată aceeași schemă de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc $\geq$ 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea

intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

- f) Diaree - Pentru tratamentul diareei, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
- g) Creșteri ale concentrațiilor plasmatice de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmatice se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1 - 2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale alanin-aminotransferazei.
- h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.
- i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fără chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat.
- j) Inductori ai CYP3A4 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI. Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași oră din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

Aria suprafeței corporale (m ²)	Doza inițială (mg) ^a	Creșterea dozei (mg) ^b atunci când este bine tolerată, după 8 săptămâni de administrare a dozei inițiale	Scăderea dozei (mg) ^c
0,7 - < 0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
0,9 - < 1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	100 în fiecare a doua zi
1,2 - < 1,6	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100	200 zilnic	100 zilnic
≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile: 100-200-100-200-100-200-100

a Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

c Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic - CT/RMN inițial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni
- toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni
- TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) - la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant
- TSH - la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competentă în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.