”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 174, cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

A. CARCINOMUL CU CELULE RENALE (CCR)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Cabozantinibum este indicat în tratamentul carcinom cu celule renale în stadiu avansat:

1. **Ca tratament de primă linie la pacienții adulți netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil (conform IMDC).**
2. **La pacienți adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).**

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

1. Criterii de includere in tratament

Pentru indicația nr 1:

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
- pacienții cu carcinom cu celule renale netratați anterior, cu risc intermediar sau crescut/nefavorabil conform IMDC
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

Pentru indicația nr 2:

- vârsta ≥ 18 ani
- pacienți cu diagnostic citologic sau histologic de carcinom cu celule renale
  - Pacienții cu alte tratamente anterioare, inclusiv citokine și anticorpi care au țintit VEGF, receptorul 1 al morții celulare programate (PD-1) sau liganzii acestuia
  - Pacienți cu metastaze cerebrale tratate
  - Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
  - Efecte adverse intolerabile la terapia anterioara (tratament anterior întrerupt definitiv datorita toxicității)
- status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

2. Criterii de excludere

Pentru indicația nr 1:

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienții cu carcinom cu celule renale cu risc favorabil conform criteriilor IMDC
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Pentru indicația nr 2:

- pacienții cu status de performanță > 2
- pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. Doza si mod de administrare

Pentru carcinomul cu celule renale doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

Cabozantinibum este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Monitorizarea tratamentului:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitara, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la:

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică/deteriorare clinică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienţi cu insuficienţă cardiacă

Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepţie

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu Cabozantinibum. De asemenea, partenerele pacienților de sex masculin trataţi cu Cabozantinibum trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat Cabozantinibum. Studiile la animale au evidenţiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potenţial pentru om nu este cunoscut. Cabozantinibum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu Cabozantinibum.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Cabozantinibumul și/sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu Cabozantinibum și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

B. CARCINOMUL HEPATOCELULAR (CHC)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratament

- Vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puțin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- Scor Child-Pugh A
- Status de performanță ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

III. Tratament şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Insuficienta hepatica

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE INIȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare - a se vedea cap VI de la lit. A

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.

C. CARCINOM TIROIDIAN DIFERENȚIAT (CTD)

I. Indicația terapeutică (includere neconditionată)

Cabozantinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD) avansat local sau metastazat, refractari sau neeligibili la terapia cu iod radioactiv (IRA), care au prezentat progresie în cursul sau după terapiile sistemice administrate anterior.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 146 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere in tratament

- Vârsta peste 18 ani
- Diagnostic confirmat histologic sau citologic de cancer tiroidian diferențiat (DTC)
- Pacient refractar la tratamentul anterior cu Iod-131 sau considerat neeligibil pentru tratament cu Iod-131 pentru cancerul tiroidian diferențiat (DTC)
- Trataament cu un inhibitor tirozin kinazic anti receptor al factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR) și cu boală în progresie în cursul sau după acest tratament
- Status de performanță ECOG – 0 sau 1

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinibum

I. Tratament şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinibum este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinibum.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinibum. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinibum in caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc in RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Insuficienta hepatica

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât Cabozantinibum nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficienţă renală

Cabozantinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Cabozantinibum nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă,

deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea Cabozantinibum la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

II. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serica, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

III. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atât timp cât va tolera tratamentul, până la:

- **Eșecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică sau clinică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare – a se vedea cap VI de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”