

DCI DEFERASIROXUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 267, cod (V002D): DCI DEFERASIROXUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
 - o beta-talasemia majoră și intermedia
 - o sindroame mielodisplazice
 - o aplazie medulară
 - o alte anemii
 - o boli hemato-oncologice politransfuzate
 - o transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:
 - o la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situații decât sindroamele talasemice (aplazia medulară, anemia diseritropietică, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medlar)
- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă

III. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritocitară sau concentrația serică de feritină >1000 µg/l
 - doza inițială de 14 mg/Kgc/zi;
 - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 21 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 7 - 10 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 21 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 28 mg/kg
- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 21 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

Forma farmaceutică.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125 mg, 250 mg și 500 mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180 mg, 360 mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală. În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

	Comprimate filmate/granule	Comprimate pentru dispersie orală	Transfuzii		Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi	După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau	>1000 µg/l
Doze inițiale alternative	21 mg/kg/zi	30 mg/kg/zi	>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)		
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	<7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)		
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină	Jumătate din doza de deferoxamină			
Monitorizare					Lunar
Interval-țintă					500-1000 µg/l
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi			>2500 µg/l

	Scădere		
	3,5-7 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >21 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi	<2500 µg/l
	Când se atinge valoarea-țintă		500-1000 µg/l
Doza maximă	28 mg/kg/zi	40 mg/kg/zi	
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului			<500 µg/l

B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

Doza inițială

Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 7 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 3,5 până la 7 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l și nu prezintă o tendință descendentă, iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 14 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- dacă feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l, doza nu trebuie să depășească 7 mg/kg
- la pacienții la care doza a fost crescută la > 7 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 7 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 2000 µg/l
- dacă feritină plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la administrarea de comprimate pentru dispersie orală la utilizarea de comprimate filmate, doza administrată sub formă de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza administrată sub formă de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită până la cea mai apropiată concentrație a unui comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele forme farmaceutice sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate/granule	Comprimate pentru dispersie orală	Concentrație hepatică de fer (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	≥5 mg Fe/g ms	sau	>800 µg/l
Monitorizare			Lunar		
Trepte ajustare fiecare 3-6 luni)	Creștere				
	3,5 - 7 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi	≥7 mg Fe/g ms		>2000 µg/l
	Scădere				
	3,5-7 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi	<7 mg Fe/g ms		≤2000 µg/l
Doza maximă	14 mg/kg/zi 7 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi 10 mg/kg/zi			
	La adulți		neevaluat	si	≤2000 µg/l
	La copii și adolescenți				
Întreruperea tratamentului			<3 mg Fe/g ms	sau	<300 µg/l
Readministrarea tratamentului			Nerecomandata		

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearence al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatice ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

V. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice;
 - creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
 - modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
 - reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
 - insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;
 - insuficiență hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

VI. PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog;
- în județele în care nu există medic hematolog, prescripția poate fi făcută de medicul oncolog
- medicul pediatru