

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

A. Forma farmaceutică cu administrare subcutană

I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

II. Criterii de includere:

1. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

1. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de **75 mg/m²** de suprafață corporală, injectată **subcutanat, zilnic**, timp de **7 zile**, urmată de o perioadă de **pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile)**.

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

2. Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

3. Monitorizarea tratamentului:

a. Înainte inițierii tratamentului și înainte fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- **hemoleucograma completă** trebuie efectuată înainte inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înainte fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- **evaluarea cardiopulmonară** înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară.
- **funcția hepatică**
- **funcția renală**
- **semnele și simptomele de hemoragie** (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului.

b. Investigații pe parcursul tratamentului

- **hematologie - sânge periferic**
 - hemograma la 2 - 3 zile (sau la indicație)
 - tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație
- **hematologie - măduvă osoasă**
 - aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
- **biochimie**
 - uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
 - procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- **hemostază** - la indicație
- **imagistică** - Rx, Eco, CT, RMN - la indicație
- **bacteriologie**

- hemoculturi - ascensiune febrilă $> 37,8^{\circ} \text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ} \text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
 - exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc. la indicație
 - cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
 - test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză
- c. La sfârșitul tratamentului de inducție
- **hematologie:** hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
 - **citogenetică** - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
 - **biologie moleculară** - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.
- d. La sfârșitul tratamentului
- **hematologie:** hemogramă, citologie, imunologie, medulograma
 - **citogenetică** - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
 - **biologie moleculară** - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

4. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fără corpi Auer, absența imunofenotipului de celulă stem leucemică, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de **fasciită necrozantă**, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul **reacțiilor de tip anafilactic**, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

VI. Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi).

B. Forma farmaceutică cu administrare orală

I. Indicația terapeutică

Indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

III. Criterii de excludere. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina

Alăptarea

IV. Tratament

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

1. Doze

Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioadă de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

Modificarea dozelor se recomandă **în caz de reacții adverse:**

- Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie,**
 - La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.
 - La apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament cu doză de 200 mg.
 - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,

- Dacă toxicitatea persista sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.
- Pentru **reacțiile adverse Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare:**
 - La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.
 - În cazul reapariției toxicității se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament cu doză de 200 mg.
 - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
 - Dacă toxicitatea persista sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Azacitidina sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi.

Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

2. Mod de administrare

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghițite întregi, aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

În timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înainte fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greață sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blasti atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Azacitidina pentru administrare orală **nu trebuie utilizată în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrată **pacienților cu insuficiență renală** ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienții cu insuficiență hepatică** ușoară (bilirubină totală (BT) $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT $>$ 1,5 până la 3 x LSVN) și severă (BT $>$ 3 x LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și că trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost în ordinea frecvenței: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgiea, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumonia.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) și pneumonia (5,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greața (2,1%), diareea (1,7%) și vărsăturile (1,3%).

Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)¹, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)⁴.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

4. Monitorizarea tratamentului

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înainte de începerea tratamentului.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înainte de începerea următoarelor cicluri de tratament.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Azacitinina forma orală trebuie întrerupt dacă procentul de blasti depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice, gastro-intestinale.

VI. Prescriptori

Tratamentul se inițiază de către medici din specialitatea hematologie și se continuă de către medicii din specialitatea hematologie și oncologie (după caz).”