

DCI: EVEROLIMUS (VOTUBIA)

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 160, cod (L01XE10): DCI EVEROLIMUS (VOTUBIA)

I. Astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) asociat complexului sclerozei tuberoase (CST), care nu necesită intervenție neurochirurgicală de urgență sau care nu poate fi operat;
- prezența a cel puțin o leziune de tip astrocitom subependimal cu celule gigant (ASCG) cu diametrul maxim mai mare de 0,5 cm documentată prin examen imagistic (IRM sau CT);
- creșterea ASCG argumentată prin imagini radiologice seriale;
- vârsta ≥ 1 an.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată ASCG unde intervenția chirurgicală este indicată;
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială recomandată de everolimus pentru tratarea pacienților cu ASCG este 4,5 mg/m², concentrațiile minime de everolimus în sângele integral trebuie evaluate la aproximativ 2 săptămâni de la începerea tratamentului.
- Dozarea se va face individualizat în funcție de suprafața corporală (SC), folosind formula Dubois, unde masa (m) este exprimată în kilograme, iar înălțimea (h) în centimetri: $SC = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$.
- Doza trebuie crescută treptat pentru a atinge concentrațiile de 5 până la 15 ng/ml.
- Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în limita intervalului-țintă, pentru a se obține eficacitatea optimă, în funcție de tolerabilitate.
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.
- Trecerea de la o formă farmaceutică la alta: doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrația cea mai apropiată la miligram a noii forme farmaceutice, iar concentrația sanguină a everolimus trebuie evaluată la aproximativ 2 săptămâni.
- Recomandările privind dozele la pacienții copii și adolescenți cu ASCG sunt conforme cu cele la pacienții adulți cu ASCG.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la pacienții tratați pentru ASCG.
- Concentrațiile trebuie evaluate la minimum 1 săptămână de la doza inițială, după orice modificare a dozei sau a formei farmaceutice, după inițierea sau modificarea administrării concomitente de inductori sau inhibitori CYP3A4 sau după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul ASCG trebuie evaluat la aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (IRM):
 - a. la fiecare 3 luni în primul an de tratament;
 - b. la 6 luni în cazul ASCG cu diametrul maxim mai mare de 1 cm; la 12 luni, începând cu al doilea an de tratament.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice IRM);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

II. Indicații: angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratamentul cu everolimus:

- pacienți adulți cu angiomiolipom renal asociat cu complexul sclerozei tuberoase (CST) care prezintă riscul apariției de complicații (pe baza unor factori cum sunt dimensiunea tumorii, prezența anevrismului sau prezența tumorilor multiple sau bilaterale), dar care nu necesită intervenție chirurgicală imediată;

- leziunile AML cu diametrul maxim egal sau mai mare de 3 cm documentat prin examen imagistic (RMN sau CT); tratamentul cu un inhibitor de mTOR este recomandat ca fiind cel mai eficient tratament de prima linie (evidență de categorie 1);
- creșterea în dimensiuni a angioliomului argumentată prin imagini radiologice seriale;
- evaluarea funcției renale (teste serice pentru determinarea ratei de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- pacienții cu simptomatologie acută datorată angioliomului unde intervenția chirurgicală este indicată (inclusiv hemoragie determinată de AML);
- hipersensibilitate cunoscută la everolimus sau la alți derivați de rapamicină (sirolimus) sau la oricare dintre excipienți.

3. Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 10 mg de everolimus o dată pe zi.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.
- Dacă omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci următoarea doză prescrisă.
- Hipertensiunea la pacienții cu AML trebuie tratată de primă intenție cu un inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron, însă trebuie evitată asocierea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții tratați cu un inhibitor de mTOR (evidență de categorie 1).

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este o opțiune ce va fi luată în considerare pentru pacienții tratați pentru angioliom renal asociat cu CST după inițierea sau modificarea administrării concomitente cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4, după orice modificare a statusului hepatic (Child-Pugh).

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

- volumul angioliomului trebuie evaluat la 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
- investigații imagistice (CT sau RMN):
 - la fiecare 6 luni de la inițierea tratamentului cu everolimus;
 - RMN este recomandat la 1-3 ani de la diagnosticul inițial;
- evaluarea cel puțin anuală a funcției renale (incluzând rata de filtrare glomerulară) și a tensiunii arteriale.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (evidențiată prin examene imagistice RMN);
- reacții adverse severe sau contraindicații;
- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Medicii din specialitatea: nefrologie, urologie, neurologie și neurologie pediatrică (după confirmarea diagnosticului de angiomiolipom renal de către nefrolog/urolog). Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.

III. Indicații: epilepsii rezistente la tratamentul anticonvulsivant*) asociate complexului sclerozei tuberoase (TSC)

1. Metodologia de includere în tratament cu everolimus:

- pacienți cu vârsta de 2 ani și peste această vârstă, ale căror crize epileptice rezistente*) la tratamentul anticonvulsivant, cu debut focal, cu sau fără generalizare secundară, sunt asociate cu complexul sclerozei tuberoase.

*) Crize epileptice rezistente la tratament = crize persistente deși au fost administrate cel puțin 2 medicamente anticonvulsivante, indicate și administrate corect, în monoterapie și/sau combinație.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu everolimus:

- hipersensibilitate cunoscută la everolimus, la alți derivați de rapamicină sau la oricare dintre excipienți;
- pacienți cu astrocitom subependimal cu celule gigante (ASCG) care necesită intervenție chirurgicală de urgență;
- pacienți care prezintă crize epileptice de alte cauze decât cele asociate complexului sclerozei tuberoase.

3. Doze și mod de administrare

- Doza inițială de everolimus recomandată pentru tratamentul pacienților cu convulsii este prezentată în tabelul de mai jos.
- Pentru a obține doza dorită pot fi combinate concentrații diferite de everolimus comprimate pentru dispersie orală.

Doza inițială de everolimus la pacienții cu convulsii refractare asociate CST

Vârsta	Doza inițială fără administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP	Doza inițială cu administrarea concomitentă a unui inductor CYP3A4/PgP
< 6 ani	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 ani	5 mg/m ²	8 mg/m ²

Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți sunt conforme cu cele pentru populația adultă, cu excepția pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani și pacienții cu insuficiență hepatică.

4. Modificările dozei cauzate de reacțiile adverse

- Pentru reacții adverse de gradul 1 nu sunt necesare, de regulă, modificări ale dozei. Dacă este necesară reducerea dozei, doza recomandată este cu aproximativ 50% mai mică decât doza zilnică administrată anterior.
- Pentru reducerea dozei sub cea mai mică concentrație disponibilă trebuie avută în vedere administrarea la intervale de două zile.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

- Monitorizarea terapeutică a concentrațiilor de everolimus din sânge, folosindu-se un test validat, este necesară la minimum o săptămână de la începerea tratamentului. Doza trebuie ajustată pentru a se obține concentrații plasmatice de 5 până la 15 ng/ml. Doza poate fi crescută pentru a obține o concentrație plasmatică mai mare în intervalul-țintă pentru obținerea eficacității optime, în funcție de tolerabilitate.
- Creșterea treptată a dozei: doza individualizată trebuie titrată, crescând doza în trepte de 1 până la 4 mg pentru a obține concentrația plasmatică țintă pentru un răspuns clinic optim. Eficacitatea, siguranța, terapiile administrate concomitent și concentrația plasmatică curentă trebuie avute în vedere când se planifică titrarea dozei. Titrarea individualizată a dozei se poate baza pe o formulă simplă: noua doză de everolimus = doza curentă x (concentrația-țintă/concentrația curentă).
- Odată ce s-a obținut o doză stabilă, trebuie să se monitorizeze concentrațiile plasmatice la intervale de 3 până la 6 luni la pacienții cu suprafață corporală în schimbare sau la intervale de 6 până la 12 luni la pacienții cu suprafață corporală stabilă.

6. Monitorizarea răspunsului la tratament

- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă un beneficiu clinic sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- lipsa eficacității clinice (lipsa scăderii sau exacerbarăa frecvenței crizelor epileptice);
- reacții adverse severe sau contraindicații;

- lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare.

8. Reluare tratament (condiții): urmând criteriile prezentului protocol.

9. Criterii de includere a pacienților care au urmat tratament sponsorizat sau din fonduri proprii, ca tratament de continuare

- Pacientul trebuie să îndeplinească criteriile de includere, dar se va ține cont de eficacitatea medicamentului în perioada în care a fost administrat - pacientul va fi tratat cu medicament în cadrul programului dacă acesta s-a dovedit eficient pentru indicația pentru care este administrat și pacientul este stabil.

10. Prescriptori: medici din specialitatea neurologie pediatrică, neurologie. Oprirea tratamentului trebuie raportată de către medicul prescriptor la CAS cu care acesta se află în relații contractuale, în termen de maximum 10 zile de la întreruperea tratamentului.