

DCI: PAZOPANIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 162, cod (L01XE11): DCI PAZOPANIBUM

A. Indicația - Sarcoame de părți moi

I. Criterii de inițiere a tratamentului:

Tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi, aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- a) Vârstă > 18 ani
- b) ECOG 0-1
- c) Funcție hematologică, renală, hepatică și cardiacă care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță
- d) Diagnostic histopatologic de sarcom de țesuturi moi, cu excepția subtipurilor precizate în criteriile de excludere
- e) Dovadă imagistică de boală metastatică sau boală progresivă în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă

III. Criterii de excludere:

- a) Liposarcom (toate subtipurile), toate rabdomiosarcoamele care nu au fost alveolare sau pleomorfe, condrosarcom, osteosarcom, tumori Ewing/tumori periferice neuroectodermale primitive (PNET), tumoră stromală gastro-intestinală (GIST), **dermatofibrosarcoma protuberans**, sarcom miofibroblastic inflamator, mezoteliom malign și tumori mixte mezodermale ale uterului
- b) Infarct miocardic acut, AVC, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian în ultimele 6 luni
- c) ICC clasa III-IV NYHA
- d) Tulburări gastrointestinale severe
- e) Tratamente anterioare cu inhibitori angiogenici, sau agenți anti-VEGF
- f) Sarcină
- g) hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Criterii de reducere a dozei:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib)
- b) Criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului
- c) Apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile
- d) Apariția pneumonitei interstițiale
- e) Apariția ICC simptomatice
- f) Apariția QTc prelungit

g) Creșterea bilirubinei peste LSVN și/sau FAL conform tabelelor de modificare a dozelor

Reducerea dozei se va face conform schemei de mai jos:

Valori ale testelor hepatice	Modificarea dozei
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN	Se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN	Se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea săptămânală a testelor hepatice plasmatic, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatic ale transaminazelor > 3 x LSN, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.
Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 3 x LSN concomitent cu creșterea bilirubinemiei > 2 x LSN	Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT > 3 x LSN, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT (a se vedea rândul 1).

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii în absența beneficiului clinic, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Forma de administrare:

Doza: 800 mg/zi p.o.

Pazopanib trebuie administrat fără alimente, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la cel puțin două ore după masă. Comprimatele filmate de pazopanib trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie sfărâmate sau mestecate.

VII. Monitorizare: se va monitoriza imagistic, precum și toxicitatea hepatică (AST, ALT, bilirubină), TA și EKG (interval QTc)

VIII. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. Indicația - Carcinomul renal

I. Criterii de inițiere a tratamentului - Pazopanib este indicat la adulți ca primă linie de tratament în carcinomul renal în stadiu avansat/metastatic și la pacienții la care s-a administrat anterior terapie cu citokine pentru boala în aceste stadii. Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- diagnostic histopatologic de carcinom cu celule renale clare
- stadiu avansat al bolii dovedit imagistic

- c) pacienți care nu au primit tratament sistemic anterior pentru stadiul avansat/metastatic, cu excepția celor care au primit tratament anterior cu citokine
- d) vârstă > 18 ani
- e) probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță
- f) valori normale ale TA.

III. Criterii de excludere:

- a) metastaze cerebrale necontrolate neurologic (simptomatice)
- b) infarct miocardic acut, angină instabilă, AVC, AIT, TEP, TVP, by-pass coronarian, montare stent coronarian, în ultimele 6 luni
- c) insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- d) hemoragie gastro-intestinală semnificativă, hemoragie cerebrală, hemoptizie în ultimele 6 luni
- e) ulcer peptic activ, boală inflamatorie intestinală, colită ulcerativă sau alte afecțiuni cu risc crescut de perforație, fistulă abdominală, perforație gastro-intestinală sau abces intra-abdominal, în urmă cu o lună
- f) diateze hemoragice, coagulopatii
- g) plăgi dehiscente
- h) fracturi, ulcere, leziuni nevindecate
- i) tratamente anterioare cu agenți anti-VEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib)
- j) sarcină, alăptare
- k) hipertensiune necontrolată medicamentos.

Atenționări:

1. Pazopanib trebuie administrat cu prudență pacienților:

- care au risc crescut pentru evenimente trombotice sau care au avut antecedente de evenimente trombotice,
- cu risc de hemoragie semnificativ crescut,
- cu risc de perforații sau fistule gastro-intestinale,
- cu interval QT prelungit preexistent,
- care utilizează antiaritmice sau alte medicamente care pot prelungi intervalul QT,
- cu boală cardiacă relevantă, preexistentă.

2. Tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt cu cel puțin 7 zile înaintea unei intervenții chirurgicale planificate. Decizia de reluare a tratamentului cu pazopanib după intervenția chirurgicală se va baza pe evaluarea clinică a vindecării corespunzătoare a leziunilor.

3. Pacienții cu hipotiroidism trebuie tratați conform practicilor medicale standard, înainte de instituirea tratamentului cu pazopanib.

4. Sucul de grapefruit trebuie evitat în timpul tratamentului cu pazopanib.

Pacienții pediatrici: Siguranța și eficacitatea pazopanibului la copii și adolescenți cu vârstă cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost încă stabilite.

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

V. Doza recomandată și mod de administrare: Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg zilnic.

Pacienții vârstnici: Există date limitate privind utilizarea pazopanib la pacienți cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu clearance al creatininei peste 30 ml/min. Pentru pacienții cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, nu există experiență privind utilizarea pazopanib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (definită ca o creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT) se recomandă o doză redusă de pazopanib, de 200 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (definită ca valoarea bilirubinei totale > 3 x LSN indiferent de valoarea ALT) nu se recomandă administrarea de pazopanib.

Ajustări ale dozei: se fac progresiv, cu reduceri de câte 200 mg în funcție de tolerabilitatea individuală, pentru a controla reacțiile adverse.

IV. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- a) TA crescută (întrerupere și reluare tratament cu o doză scăzută de pazopanib);
- b) criză hipertensivă sau persistența HTA în pofida tratamentului antihipertensiv și scăderii dozei de pazopanib, impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- c) apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile/sindromul leucoencefalopatiei posterioare reversibile - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- d) apariția bolii pulmonare interstițiale sau a pneumonitei impune întreruperea administrării pazopanibului;
- e) apariția ICC simptomatice - impun întreruperea definitivă a terapiei;
- f) scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- g) prelungirea intervalului QTc: se recomandă reducerea dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului;
- h) apariția IMA, AVC sau AIT impun oprirea terapiei;
- i) apariția perforațiilor sau fistulelor gastro-intestinale impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- j) apariția evenimentelor trombotice venoase: se recomandă oprirea terapiei;
- k) apariția evenimentelor hemoragice impun întreruperea definitivă a tratamentului;
- l) microangiopatia trombotică - impune întreruperea definitivă a tratamentului;
- m) apariția sindromului nefrotic impune oprirea terapiei;
- n) creșterea bilirubinei peste creștere a bilirubinei $> 1,5$ până la 3 x limita superioară a valorilor normale, independent de valorile ALT: se recomandă reducerea dozei de pazopanib
- o) creșterea bilirubinei totale > 3 x limita superioară a valorilor normale, indiferent de valoarea ALT: se recomandă oprirea tratamentului;
- p) În cazul hepatotoxicității induse de medicament, reducerea dozei de pazopanib se va face conform regulilor de mai jos:
 - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor între 3 și 8 x LSN:** se continuă tratamentul cu pazopanib cu condiția monitorizării săptămânale a funcției hepatice, până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale
 - **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor > 8 x LSN:** se întrerupe tratamentul cu pazopanib până când transaminazele revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Dacă se consideră că beneficiul potențial al reinițierii tratamentului cu pazopanib depășește riscul de hepatotoxicitate, atunci se va relua administrarea pazopanib în doză mai mică (400 mg zilnic) cu evaluarea

săptămânală a testelor hepatice plasmatice, timp de 8 săptămâni. După reluarea administrării pazopanib, dacă reapar creșteri ale valorilor plasmatice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$, tratamentul cu pazopanib trebuie întrerupt definitiv.

- **Creșterea valorilor serice ale transaminazelor $> 3 \times \text{LSN}$ concomitent cu creșterea bilirubinemiei $> 2 \times \text{LSN}$:** Se întrerupe definitiv tratamentul cu pazopanib. Pacienții trebuie monitorizați până când revin la valori de gradul I sau la valorile inițiale. Pazopanib este un inhibitor al UGT1A1. La pacienți cu sindrom Gilbert poate să apară hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară. În cazul pacienților care prezintă doar o hiperbilirubinemie indirectă ușoară, sindrom Gilbert diagnosticat sau suspectat, și creștere a ALT $> 3 \times \text{LSN}$, trebuie urmate recomandările prezentate în cazul creșterilor izolate ale ALT.

V. Durata tratamentului: Tratamentul continuă până la progresia bolii, toxicitate semnificativă, retragerea consimțământului sau medicul decide că nu mai există beneficiu clinic.

VI. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

1. imagistic, prin examen CT/RMN;
2. periodic, pentru determinarea toxicității hepatice (AST, ALT, bilirubină); testele serice hepatice trebuie monitorizate periodic, precum și în situațiile în care există indicații clinice;
3. periodic, pentru evaluarea modificărilor TA și electrocardiografice (interval QTc);
4. periodic, pentru depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
5. periodic, pentru identificarea semnelor clinice sau simptomelor de insuficiență cardiacă congestivă;
6. periodic, pentru depistarea modificărilor FEVs;
7. periodic, pentru identificarea modificărilor concentrațiilor plasmatice ale electroliților (de exemplu calciu, magneziu, potasiu);
8. periodic, în vederea identificării semnelor și simptomelor de disfuncție tiroidiană;
9. periodic, pentru a depista agravarea proteinuriei.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.