



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: VENETOCLAX

INDICAȚIA:

Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.

Data depunerii dosarului	22.04.2019
Numărul dosarului	22587

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere prin includerea unor grupe noi de pacienți în cadrul aceleiași indicații de boală



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VENETOCLAX

1.2. DC: VENCLYXTO

1.3 Cod ATC: L01XX52

1.4. Data eliberării APP: 05.12.2016

1.5. Deținătorul de APP: ABBVIE Ltd. - MAREA BRITANIE, reprezentată de ABBVIE SRL, România

1.6. Tip DCI: compensat

1.7. Forma farmaceutică, concentrații, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	10 mg, 50 mg și 100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 10 mg 2) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 50 mg 3) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 7 comprimate filmate de 100 mg 4) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 14 comprimate filmate de 100 mg 5) Cutie cu blist.din Al din PVC/PE/PCTFE x 112 comprimate filmate de 100 mg (4 cutii x 28 comprimate filmate)

1.8 Preț actualizat conform Ordinului 1468/2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	1) 405.45 lei 2) 907.35 lei 3) 1743.84 lei 4) 3416.82 lei 5) 26838.63 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1) 28.96 lei 2) 129.62 lei 3) 249.12 lei 4) 244.06 lei 5) 239.63 lei



1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului Venclyxto

Indicații terapeutice	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.	Doza inițială este 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile și trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg. Săpt. 1 – 20 mg/zi Săpt. 2 – 50 mg/zi Săpt. 3 – 100 mg/zi Săpt. 4 – 200 mg/zi Săpt. 5 și ulterior – 400 mg/zi Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi. Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.	Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab sau până la apariția progresiei.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO-ATC, doza zilnică medie de venetoclax nu a fost stabilită deoarece modul de utilizare și intervalele de dozare variază în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților, de tipurile și gradele de severitate ale afecțiunilor.

Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală

- Venclyxto poate provoca scăderea rapidă a tumorii și poate cauza SLT în faza inițială, de ajustare a dozei, cu durata de 5 săptămâni,
- modificări ale valorilor electroliților, sugestive pentru SLT, care necesită tratament prompt pot să apară de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei,
- riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile,
- la pacienții cu încărcătură tumorală semnificativă (orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau valoare crescută a numărului absolut de limfocite $[NAL \geq 25 \times 10^9 /l]$) riscul de apariție a SLT este mai mare în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax,
- funcția renală diminuată (clearance al creatininei $[ClCr] < 80$ ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

- *este posibil ca riscul să scadă o dată cu reducerea încărcăturii tumorale, ca urmare a tratamentului cu venetoclax.*

Analize de laborator

- *înainte de administrarea dozei*
- ✓ *teste biochimice sanguine, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale pre-existente; acestea trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei,*
- *după administrarea dozei*
- ✓ *testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată (din cauza riscului de apariție a SLT); doza următoare va fi administrată după evaluarea testelor biochimice efectuate la 24 de ore,*
- ✓ *dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat,*
- ✓ *unii pacienți pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare pe durata primelor 24 de ore; în urma reevaluării riscului se va considera spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.*

Ajustarea dozelor în cazul SLT

- *dacă un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită; dacă se constată normalizarea valorilor testelor sanguine, în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză,*
- *în cazul evenimentelor de SLT manifestate clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică,*

Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate

- *tratamentul cu Venclxyto trebuie oprit în cazul apariției oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic, neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei,*
- *după remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză,*
- *dacă evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, la reluarea tratamentului cu Venclxyto trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei,*



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

- *medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei; pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.*

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aDoza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- *utilizarea concomitentă a Venclyxto cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și riscul de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei și de apariție a altor fenomene toxice,*
- *în perioada de inițiere și de ajustare a dozei este contraindicată utilizarea concomitentă a Venclyxto cu inhibitori puternici ai CYP3A,*
- *în cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50% și se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru depistarea semnelor de toxicitate,*
- *la finalul perioadei de ajustare a dozei, pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de Venclyxto, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A,*
- *doza de venetoclax utilizată înainte de începerea administrării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.*



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

Doză omisă

- dacă au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul la care doza trebuia administrată, se recomandă administrarea cât mai curând posibil, în aceeași zi,
- dacă au trecut mai mult de 8 ore, administrarea va fi reluată, conform schemei, în ziua următoare,
- dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani.

Pacienți cu insuficiență renală:

- insuficiență renală ușoară sau moderată ($ClCr \geq 30$ ml/min și < 90 ml/min) - nu este necesară ajustarea dozei,
- insuficiență renală pentru care $ClCr < 80$ ml/min, se recomandă profilaxie și monitorizare mai intense pentru reducerea riscului de apariție a SLT în perioadele de inițiere a tratamentului și ajustarea dozelor,
- insuficiență renală severă ($ClCr < 30$ ml/min) sau la pacienții dializați, nu a fost stabilită siguranța utilizării și/sau doza recomandată; se recomandă monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor de toxicitate cauzate de riscul crescut de apariție a SLT.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

- nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată; pacienții cu insuficiență hepatică moderată trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei,
- nu a fost stabilită siguranța utilizării la pacienții cu insuficiență hepatică severă, de aceea, nu se recomandă utilizarea Venclyxto la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Venclyxto la copii cu vârsta mai mică de 18 ani deoarece nu există date disponibile.

2. TRATAMENTUL LLC CU VENETOLCAX RAMBURSAT IN PREZENT IN ROMANIA

INDICAȚII:

- Leucemie limfocitara cronică (LLC)



CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) - în monoterapie
 - a. în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
 - b. în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei
 - Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
 - Sarcina și alăptarea
 - Insuficiența hepatică severă.

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• **Doza recomandată:**

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

• **Mod de administrare**

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficienței.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

• **Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:**

o Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.

o Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.

o Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:

- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul > 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) > 25 x 10⁹/l] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.

- funcția renală diminuată (clearance al creatininei [ClCr] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului

o Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.

o **Măsuri:**

- Evaluarea încărcăturii tumorale înainte începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)

- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.

- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 - 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.

- Analize de laborator.

a. Înainte de administrarea dozei:

- efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.

- testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

b. După administrarea dozei:

- pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.

- dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.

- nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.

- același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.

- Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

- **Ajustarea dozelor:**

a. Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

- În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).



- În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:

- oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,
- neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau
- a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.

- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.

- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

- La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mga)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

a) Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

- Perioada de inițiere și de ajustare a dozei
 - Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.
 - În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei.
 - Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
 - Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.
- Omiterea unei doze.
 - În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.
 - În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.
 - Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.
- Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

REAȚII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei



- Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Insuficiența renală
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr >30 ml/min și < 90 ml/min).
- La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.
- Insuficiența hepatică
- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- Neutropenie.
- La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.
- Imunizare.
- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei.
- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.

- Sarcina și alăptarea.

- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii

- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

- Fertilitate.

- Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESCRIPTORI

- Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală)

3. INFORMAȚII PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform informațiilor menționate de solicitant în formularul de cerere, precum și în declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață, medicamentul cu DCI Venetoclax este rambursat în 16 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Republica Cehă, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Grecia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Ungaria, nivelul de rambursare în statele membre menționate fiind de 100%.

4. CRITERII PENTRU MUTAREA/ADAUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regasea



anterior (în cadrul listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor trei criterii:

- o Creare adresabilitate pacienți - administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.
- o Nivel de compensare similar – Medicamentul cu DCI Venetoclax este compensat în baza HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, fiind inclus în SUBLISTA C DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie
- o Dovada compensării în țările UE – 16 state

5. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Venetoclax întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **mutare/adaugare** automata în *Lista* care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al **DCI Venetoclax** cu indicația: „administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament. ”, astfel încât medicamentul să se administreze pacienților.

Realizat și întocmit
Dr. Alina Malaescu

Șef DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97 www.anm.ro

