

DCI: DASATINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 157, cod (L01XE06): DCI DASATINIBUM

Indicație:

1. Leucemia mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acută limfoblastică (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii și adolescenți nou diagnosticați cu Leucemia mieloidă cronică Ph+ în faza cronică (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.
- Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți:
- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticați.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral
- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- La copii și adolescenți doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală, recalculate la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutății corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puțin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puțin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puțin de 45 Kg	70 mg
cel puțin 45 de kg	100 mg

Următoarele creșteri ale dozei, sunt recomandate la copiii și adolescenții care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimate	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza inițială	Creștere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

- LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi):
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 50.000/\text{mmc}$ se oprește tratamentul; când neutrofilele cresc $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 50.000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza inițială.
 - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
- LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 10.000/\text{mmc}$ se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
 - dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 20.000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza de start inițială.
 - dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
 - dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologică:**

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
 - tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doză redusă în cazul unei recurențe.
- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:

- tratamentul se întrerupe până la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atentă a pacienților, în special a celor > 65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reacții adverse) și gestionarea promptă a manifestărilor apărute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalării hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului; monitorizare atentă a purtătorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. Intoleranță la tratament
2. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- inițierea la pacienții adulți se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacienții adulți se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.
- inițierea la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică
- continuarea tratamentului la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie - hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.