DCI: PONATINIB

Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 173, cod (L01XE24): DCI PONATINIBUM

I. Indicaţii terapeutice

- Pacienţi cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică, în fază accelerată sau în fază blastică, care prezintă rezistenţă la dasatinib sau nilotinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib sau nilotinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I
- Pacienţi cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), care prezintă rezistenţă la dasatinib, care prezintă intoleranţă la dasatinib şi pentru care tratamentul ulterior cu imatinib nu este adecvat din punct de vedere clinic, sau care prezintă mutaţia T315I.

II. Criterii de includere în tratament

- Adulţi cu Leucemie mieloidă cronică sau limfoblastică acută, care nu mai prezintă efecte benefice în urma tratamentului cu alte medicamente sau care prezintă o anumită mutaţie genetică denumită mutaţie T315I:
    - leucemie mieloidă cronică (LMC)
    - leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+)

III. Criterii de excludere

- copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani
- alergie la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorita riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepţie eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaţilor li se va recomanda să nu procreeze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza iniţială recomandată de ponatinib este de 45 mg o dată pe zi (sunt disponibile comprimate filmate de 45 mg)
- trebuie avută în vedere reducerea dozei de ponatinib la 15 mg la pacienţii cu LMC-fază cronică care au obţinut un răspuns citogenetic major.
- doza omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică
- în timpul tratamentului se poate utiliza suport hematologic, cum sunt transfuziile de trombocite şi factorii de creştere hematopoietici
- tratamentul trebuie continuat atâta timp cât pacientul nu prezintă semne de progresie a bolii sau efecte toxice inacceptabile

Ajustări ale dozei:

Pentru abordarea terapeutică a efectelor toxice hematologice şi non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienţii cu reacţii adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creşterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate iniţial, conform indicaţiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
  - creşterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentraţiilor plasmatice ale lipazei/amilazei (> 2,0 ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1;
  - Pancreatită de gradul 3: Apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la < Gradul 2;
  - Pancreatită de gradul 4: se opreşte administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,0 x 10^9/l sau trombocite < 50 x 10^9/l sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
  - prima apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza iniţială de 45 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l
  - a doua apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/L şi trombocite ≥ 75 x 10^9/L
  - a treia apariţie: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN ≥ 1,5 x 10^9/l şi trombocite ≥ 75 x 10^9/l
- în cazul reacţiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienţii ale căror reacţii adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib şi se poate avea în vedere creşterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariţia reacţiei adverse, conform indicaţiilor clinice).
- afectarea funcţiei hepatice: (creştere a transaminazelor hepatice > 3 ori valoarea normală; toxicitate hepatică de gradul 2, persistentă - mai mult de 7 zile; toxicitate hepatică de gradul 3 sau mai mare) - este recomandată modificarea dozei de ponatinib
  - apariţie la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se monitorizează funcţia hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 (< 3 x limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariţie la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib şi se reia cu doza de 15 mg după recuperare la ≤ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
  - apariţie la doza de 15 mg: se opreşte administrarea ponatinib
  - creşterea AST sau ALT ≥ 3 x VN concomitent cu creşterea bilirubinei > 2 x VN şi a fosfatazei alcaline < 2 x VN: se opreşte administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

- înaintea începerii tratamentului
- evaluarea funcţiei cardiace şi vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcţiei hepatice: AST, ALT, Bilirubina totală.
- periodic

- hemoleucograma completă (primele 3 luni de la începerea tratamentului, aceasta va fi repetată la intervale de 2 săptămâni). Apoi, se va efectua lunar sau conform indicaţiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni şi apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament şi monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Ponatinib

- hipersensibilitate la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- reacţii adverse severe (pancreatita grad 4; insuficienţa hepatică severă; ocluzie vasculară etc.)
- în cazul în care nu se produce un răspuns hematologic complet după 3 luni (90 de zile), trebuie avută în vedere întreruperea ponatinibului
- eşecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.