

DCI: NILOTINIBUM

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 159, cod (L01XE08): DCI NILOTINIBUM

Indicație:

1. Leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți și pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienți pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A. Doze:

- **Pacienții adulți** - doza recomandată de Nilotinib este:
 - 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
 - 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacienții pediatrici** - dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m²)
 - Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m² de două ori pe zi

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m ²	50 mg
0,33 - 0,54 m ²	100 mg
0,55 - 0,76 m ²	150 mg
0,77 - 0,97 m ²	200 mg
0,98 - 1,19 m ²	250 mg
1,20 - 1,41 m ²	300 mg

1,42 - 1,63 m ²	350 mg
≥ 1,64 m ²	400 mg

*) Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.

*) Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și

*) există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boală poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 2):

Tabelul 2

Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite > 50 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN*) < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite > 20 x 10 ⁹ /l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

*) NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:

- trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
- dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.
- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:**
 - în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- 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 nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib ca terapie de prima linie și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib 300 mg X 2/zi pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
 - la 4 săptămâni în primul an
 - la 6 săptămâni în al doilea an
 - apoi la 12 săptămâni
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- pentru pacienții care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) dar nu MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\%IS$) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului, nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 săptămâni până când nivelele BCR-ABL revin la un nivel între MR4 și MR4.5. Pacienții care își mențin nivelele BCR-ABL între MMR și MR4 pentru minimum 4 măsurători consecutive se pot întoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacienților care pierd MMR trebuie să li se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau cu o doză redusă de 400 mg/zi dacă pacientul a utilizat o doză redusă înaintea întreruperii terapiei. Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR și apoi la 12 săptămâni.

2. pacienții cu LMC Ph1+ în faza cronică, ce au fost tratați cu Nilotinib după o terapie anterioară cu imatinib și au obținut un răspuns molecular profund susținut (MR 4.5).

Întreruperea tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții eligibili cu LMC în faza cronică Ph1+ care au fost tratați cu nilotinib pentru minimum 3 ani dacă răspunsul molecular profund se păstrează pentru minimum 1 an înaintea întreruperii tratamentului. Întreruperea terapiei trebuie inițiată de către un medic cu experiență în tratamentul LMC.

Întreruperea tratamentului se va face numai cu condiția asigurării monitorizării corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitară
 - a. la 4 săptămâni în primul an
 - b. la 6 săptămâni în al doilea an
 - c. apoi la 12 săptămâni
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuată cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele răspunsului din scala internațională (IS), cu o sensibilitate de cel puțin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- la pacienții cu pierdere confirmată a MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) în timpul etapei de întrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidențiată la două măsurători consecutive la interval de 4 săptămâni) sau pierderea răspunsului molecular major ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\% IS$) trebuie să se reinițieze tratamentul în decurs de 4 săptămâni de când s-a detectat pierderea remisiunii.
- Terapia cu nilotinib trebuie reinițiată cu o doză de 300 mg X 2/zi sau 400 mg X 2/zi.
- Pacienților cărora li se reinițiază tratamentul cu nilotinib trebuie să li se monitorizeze nivelul de transcript lunar până când se restabilește MMR sau MR4 și apoi la 12 săptămâni.

3. Intoleranță la tratament

4. Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/competențe sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.