

DCI: PONATINIB

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

I. Indicații terapeutice

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

II. Criterii de includere în tratament

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

III. Criterii de excludere

- copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- alergii la ponatinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- gravide - decât dacă este absolut necesar, datorită riscurilor asupra fătului (femeile trebuie să folosească metode de contracepție eficace pentru a evita o posibilă sarcină, iar bărbaților li se va recomanda să nu procreze pe parcursul tratamentului)

IV. Tratament

Doze

- doza inițială 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 pacienții cu LMC-fază cronică care au obținut 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 și factorii de creștere 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 și non-hematologice trebuie avute în vedere modificările dozei sau întreruperea administrării:

- pentru pacienții cu reacții adverse atenuate în severitate, se reia administrarea ponatinib cu creșterea treptată a dozei până la nivelul dozei zilnice utilizate inițial, conform indicațiilor clinice.
- când valorile lipazei sunt crescute poate fi necesară întreruperea tratamentului sau scăderea dozei:
 - creșterea asimptomatică de gradul 3 sau 4 a concentrațiilor plasmatice ale lipazei/amilazei ($> 2,0$ ori) când doza de ponatinib este de 45 mg, se întrerupe tratamentul și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1;
 - Pancreatită de gradul 3: Apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după recuperare la $<$ Gradul 2;
 - Pancreatită de gradul 4: se oprește administrarea ponatinib.
- când număr absolut de neutrofile (NAN) $< 1,0 \times 10^9/l$ sau trombocite $< 50 \times 10^9/l$ sunt necesare modificări ale dozei de ponatinib:
 - prima apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza inițială de 45 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
 - a doua apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 30 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/L$
 - a treia apariție: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia tratamentul cu doza de 15 mg după refacerea NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și trombocite $\geq 75 \times 10^9/l$
- în cazul reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt (pentru pacienții ale căror reacții adverse se rezolvă sau se atenuează în severitate, se poate relua administrarea ponatinib și se poate avea în vedere creșterea treptată a dozei până la revenirea la nivelul dozei zilnice utilizate înainte de apariția reacției adverse, conform indicațiilor clinice).
- afectarea funcției hepatice: (creștere 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
 - apariție la doza de 45 mg: se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se monitorizează funcția hepatică. Se reia tratamentul cu ponatinib cu doza de 30 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 ($< 3 \times$ limita superioară a valorilor normale pentru laborator) sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 30 mg: Se întrerupe tratamentul cu ponatinib și se reia cu doza de 15 mg după recuperare la $\leq$ Gradul 1 sau după recuperare la gradul anterior tratamentului
 - apariție la doza de 15 mg: se oprește administrarea ponatinib
 - creșterea AST sau ALT $\geq 3 \times$ VN concomitent cu creșterea bilirubinei $> 2 \times$ VN și a fosfatazei alcaline $< 2 \times$ VN: se oprește administrarea ponatinib

V. Monitorizarea tratamentului

- înaintea începerii tratamentului
- evaluarea funcției cardiace și vasculare.
- hemoleucogramă completă
- lipaza.
- markerii virali (Ag HBs)
- evaluarea funcției 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 indicațiilor medicului.
- lipaza - la intervale de 2 săptămâni în primele 2 luni și apoi periodic
- status-ul cardiovascular

Definirea răspunsului la tratament și 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
- reacții adverse severe (pancreatita grad 4; insuficiența 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
- eșecul terapeutic este definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori:

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