

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 .
	Alte toxicități nonhematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea.
	Interval QTc > 470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc > 500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN < $0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN < $1,0 \times 10^9/l$) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstitală (BPI) sau pneumonie și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonie de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precautii si monitorizare atenta la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemica (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutane (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate ;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2,*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).
- Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinește **1 criteriu major și 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne “B” și “C”.

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 μg /l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

Semne "C":

Apreciează insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile $<1,0 \cdot 10^9 / l$, hemoglobină $<10 \text{ g/dl}$ și / sau trombocite $<100 \cdot 10^9/l$), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
2. cu semne de malignitate
3. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
4. splenomegalie – splină palpabilă cu hypersplenism
5. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
6. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
7. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic

MSA= MS cu cel puțin 1 semn C

LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.

Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administarea dozelor de Midostaurin
NAN < $1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25-75 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10 g/dl	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin.
Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤ 2 în

	maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Numarul de limfocite trebuie monitorizat in mod regulat, mai ales la initierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție.
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiența renală severă sau boala renală în stadiu terminal.
- Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiența hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inacceptabile sau intoleranță.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului – pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.
- RC toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:
 - lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat

- triptaza serică < 20 ng/ml
 - remisiune hematologică periferică cu neutrofile > $1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > $100 \times 10^9/l$
 - hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie
- RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):
- Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în maduva osoasă si/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
 - Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
 - Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)
- ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
- Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”