

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB

I. Indicația terapeutică:

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

II. Criterii de includere:

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).

Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

III. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

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

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapilor anticanceroase și se administrează în monoterapie.

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă :

Criterii	Doza de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	• Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică. • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2^a sau un grad inferior.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă	• Opreți tratamentul cu gilteritinib.
Interval QTcF >500 msec	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg ^b) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec.
Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1	• Confirmați cu ECG în ziua 9. • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg.
Pancreatită	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remediarea pancreatitei. • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg ^b).
Alte efecte de toxicitate de gradul 3 ^a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului.	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1 ^a . • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mg ^b).
Planificarea TCSH.	• Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH. • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc. ^c

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 10⁹/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 10⁹/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

V. Monitorizarea tratamentului și Precauții:

- Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.
- Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.
- Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remediarea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea

tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remediarea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.

- Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.
- Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate
- Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.
- Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
- Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care ținesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.
- La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de către medicii în specialitatea hematologie sau oncologie medicală.”