

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 414, cod (L01EC03-FE01): DCI ENCORAFENIBUM+DCI CETUXIMABUM**

**I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)**

**Encorafenibum este indicat în combinație cu Cetuximabum, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică.**

*Aceasta indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.*

**II. Criterii de includere:**

- Cancer colorectal metastatic tratat cu 1-2 linii de terapie sistemică, cu mutație BRAF V600E.
- ECOG 0-2.

**III. Criterii de excludere:**

- Absența mutației BRAF V600E.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**IV. Doze și mod de administrare:**

Doza recomandată de Encorafenibum este de 300 mg (patru capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu Cetuximabum. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Administrarea concomitentă de Encorafenibum și suc de grepfrut trebuie evitată.

În caz de omitere a unei doze de Encorafenibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.

În caz de vărsături după administrarea unei doze de Encorafenibum, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Pentru informații privind dozele recomandate de Cetuximabum consultați RCP Cetuximabum.

**V. Modificările dozei:**

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.

Pentru informații privind modificările recomandate ale dozei de Cetuximabum, consultați RCP pentru Cetuximabum.

Recomandările privind reducerea dozei de Encorafenibum sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Cetuximabum în tratamentul CRC:**

Nivelul dozei	Doza de Encorafenibum utilizat în combinație cu Cetuximabum
Doza inițială	Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	Două capsule de 75 mg (150 mg) o dată pe zi

Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Cetuximabum trebuie oprit. Dacă tratamentul cu Cetuximabum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Encorafenibum trebuie oprit.

## ***Atenționări și precauții speciale***

### ***Hemoragie***

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Encorafenibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare.

Apariția evenimentelor hemoragice de grad  $\geq 3$  trebuie abordată terapeutic prin întreruperea sau oprirea tratamentului.

### ***Toxicități oculare***

Toxicitățile oculare cum sunt uveita, irita și iridociclita pot apărea la administrarea de Encorafenibum.

Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări de vedere nou apărute sau agravate.

Dacă sunt identificate simptome de tulburări de vedere nou apărute sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

### ***Prelungirea intervalului QT***

Prelungirea intervalului QT a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF. Nu a fost efectuat niciun studiu complet cu privire la intervalul QT, care să evalueze potențialul de prelungire a intervalului QT de către Encorafenibum. În general, rezultatele sugerează faptul că Encorafenibum administrat ca medicament unic are potențialul de a cauza creșteri ușoare ale frecvenței cardiace.

Având în vedere riscul potențial de prelungire a intervalului QT, se recomandă corectarea anormaliilor electroliților serici, inclusiv ale magneziului și potasiului, și controlarea factorilor de risc pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, bradiaritmii) înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia.

Se recomandă evaluarea unei electrocardiograme (ECG) înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.

Apariția prelungirii intervalului QTc poate fi abordată terapeutic prin reducerea dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului, în condiții de corectare a dezechilibrelor electrolitice și de control al factorilor de risc.

### ***Neoplasme maligne primare nou diagnosticate***

Au fost observate neoplasme maligne primare nou apărute, cutanate și non-cutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Encorafenibum.

### ***Neoplasme maligne cutanate***

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum. A fost observat melanom primar nou apărut la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv Encorafenibum.

Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Encorafenibum, la interval de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului. Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi.

Tratamentul cu Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

#### *Neoplasme maligne non-cutanate*

Pe baza mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza apariția neoplasmelor maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.

La pacienții tratați cu Encorafenibum trebuie să se efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.

Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne non-cutanate, pozitive pentru mutație RAS.

Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a se administra Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

#### *Interacțiuni cu alte medicamente*

Trebuie evitată administrarea concomitentă a Encorafenibum și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (din cauza expunerii crescute la Encorafenibum și a creșterii potențiale a toxicității). Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 trebuie efectuată cu precauție.

Administrarea concomitentă a Encorafenibum și a unui inductor al CYP3A4 nu a fost evaluată într-un studiu clinic; este, însă, probabilă o reducere a expunerii la Encorafenibum, ceea ce poate compromite eficacitatea acestuia.

#### *Grupe speciale de pacienți:*

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste.

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; acest fapt a fost determinat pe baza unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație.

Nu există date clinice pentru Encorafenibum la pacienții cu insuficiență renală severă. Prin urmare, necesitatea unei potențiale ajustări a dozei nu poate fi stabilită. Encorafenibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

##### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă pot prezenta o expunere sporită la Encorafenibum. Administrarea de Encorafenibum trebuie efectuată cu precauție, la o doză de 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Nu se poate face nicio recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C).

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

#### **VII. Prescriptori:**

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”