”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 330 cod (L01ED04): DCI BRIGATINIBUM

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

1. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular (CPNMC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), care nu au fost tratați anterior cu un inhibitor de ALK
2. monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu CPNMC avansat, pozitiv pentru ALK, tratati anterior cu crizotinib

II. Criterii de includere în tratament

- Diagnostic de CPNMC confirmat histopatologic, in stadii avansate de boala
- Statusul CPNMC pozitiv pentru ALK trebuie să fie cunoscut înainte de inițierea tratamentului cu BRIGATINIB; este necesară efectuarea unei analize ALK valide pentru selectarea pacienților cu CPNMC pozitiv pentru ALK
- Fara tratament sistemic anterior specific pentru statusul ALK pozitiv pentru indicatia 1
  Tratament anterior cu crizotinib pentru indicatia 2
- Funcțiile - medulară (hematogenă), hepatică și renală adecvate in opinia medicului curant
- Status de performanță ECOG trebuie să fie 0 sau 1

Nota. Pentru indicația 1 sunt eligibili și pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), tratate anterior sau netratate, inclusiv cu metastaze leptomeningeale, cu condiția ca aceștia să fie stabili neurologic.

Pentru indicatia 2 sunt eligibili si pacienții cu CPNMC cu metastaze la nivelul sistemului nervos central (SNC), cu conditia ca acestia sa fie stabili neurologic si să nu necesite creșterea dozei de corticosteroizi.

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- meningită carcinomatoasă progresivă

IV. Doze. Mod administrare

Forma de prezentare: comprimate de 30mg, 90mg si 180mg.

Doza inițială recomandată de brigatinib este 90 mg o dată pe zi în primele 7 zile, apoi 180 mg o dată pe zi. Pentru primele 28 de zile se utilizeaza pachetul de initiere (90 mg+180 mg).Dacă administrarea brigatinib este întreruptă timp de 14 zile sau mai mult, din alte motive decât reacții adverse, tratamentul trebuie reluat la doza de 90 mg o dată pe zi și menținut timp de 7 zile înainte de creșterea dozei până la doza tolerată anterior.
Dacă o doză este omisă sau apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie luată la momentul programat.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă; poate fi administrat cu sau fără alimente. Grepfrutul sau sucul de grepfrut poate crește concentrațiile plasmatice de brigatinib și trebuie evitat.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă beneficii clinice.

Ajustări ale dozei
Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală. Nivelurile de reducere a dozelor de brigatinib sunt prezentate în tabelul nr 1 de mai jos (conform RCP produs).

Tabelul nr. 1

Doză	**Niveluri de reducere a dozei**		
	Prima	**A doua**	**A treia**
90 mg o dată pe zi (primele 7 zile)	reducere la 60 mg o dată pe zi	oprire definitivă	nu este cazul
180 mg o dată pe zi	reducere la 120 mg o dată pe zi	reducere la 90 mg o dată pe zi	reducere la 60 mg o dată pe zi

Administrarea brigatinib trebuie oprită definitiv dacă pacientul nu poate tolera doza de 60 mg o dată pe zi.
Recomandările de modificare a dozei de brigatinib in funcție de apariția reacțiilor adverse sunt prezentate în detaliu in RCP-ul produsului.

Grupe speciale de pacienți
Vârstnici
Datele limitate privind siguranța și eficacitatea brigatinib la pacienții cu vârsta 65 ani și peste sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date privind pacienții cu vârsta peste 85 ani.
Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 120 mg o dată pe zi.
Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei de brigatinib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rata de filtrare glomerulară estimată (RFGe) ≥ 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min) se recomandă o doză inițială redusă de 60 mg o dată pe zi în primele 7 zile, urmată de o doză de 90 mg o dată pe zi. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea simptomelor respiratorii noi sau agravate ce pot indica BPI/pneumonită (de exemplu dispnee, tuse etc.), mai ales în prima săptămână de tratament.
Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea brigatinib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Monitorizarea tratamentului:
Înainte de inițierea tratamentului:

- Este necesar ***un examen imagistic de înaltă performanta*** (CT sau PET-CT), efectuat cu maxim 4-5 săptămâni anterior începerii tratamentului, atat pentru confirmarea stadiului avansat de boala cat si ca investigație de referință pentru monitorizarea răspunsului la tratament.
- ***Analize – hematologie si biochimie***, precum si eventuale ***alte investigații***

funcționale sau invazive, care sunt necesare pentru evaluarea statusului clinic si biologic al pacientului, precum si pentru evidențierea anumitor comorbidități care pot creste riscul pentru anumite efecte secundare (planul de investigații pentru aceste obiective va fi stabilit de către medicul curant, prescriptor).

Periodic:

- Pentru monitorizarea răspunsului la tratament ***se va repeta examenul imagistic de înaltă performanta*** (computer tomograf – de rutina si, mai rar, examen PET-CT), ***la fiecare 2-6 luni.***
- Hematologia si biochimia de rutina (in opinia medicului curant) ***se vor repeta lunar*** (cel puțin)
- Pot fi necesare investigații suplimentare pentru evaluarea riscului de a dezvolta anumite efecte secundare (examen oftalmologic, monitorizarea frecventa a tensiunii arteriale, etc)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brigatinibum

a) **Progresia bolii** – dovedita imagistic, poate fi criteriu pentru întreruperea tratamentului, daca pacientul nu prezinta beneficiu clinic. ***Tratamentul poate fi continuat***, in prezenta progresiei radiologice, daca in opinia medicului curant ***exista beneficii clinice*** (menținerea calității vieții pacientului)
b) Efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv), ***la latitudinea medicului curant***
c) Decizia medicului, explicata, înțeleasă si acceptata de către pacient;
d) Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

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