

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 412, cod (L01EE02-EC01): DCI COBIMETINIBUM + DCI VEMURAFENIBUM

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

Cobimetinibum este indicat în asociere în asociere cu Vemurafenibum pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu melanom cutanat confirmat histologic, cu mutație BRAF V600, stadiul inoperabil sau metastatic;
- Tratament de primă linie pentru pacienții care nu au primit tratament anterior pentru boala metastatică sau local avansată, inoperabilă;
- Sunt eligibili pacienții care au progresat în timpul sau după imunoterapie anterioară de primă linie pentru melanom local avansat nerezecabil sau metastatic;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – imunoterapie și care au recăzut în timpul imunoterapei adjuvante sau după încheierea acesteia;
- Sunt eligibili pacienții care au primit terapie adjuvantă – inhibitori BRAF și MEK și care au recăzut la peste 6 luni de la încheierea terapiei adjuvante;
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației BRAF V600.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE:

Doza recomandată de Cobimetinibum este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Tratamentul cu Cobimetinibum se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) și trebuie administrată o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament).

Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cobimetinibum trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile.

Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată cu maximum 12 ore înainte de momentul la care trebuie administrată următoarea doză, pentru a menține schema de administrare de o dată pe zi.

În cazul în care apar vărsături după administrarea Cobimetinibum, pacientul nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă și tratamentul trebuie continuat conform planificării, în ziua următoare.

Doza recomandată de Vemurafenibum este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg).

V. Modificările dozei:

Decizia de scădere a dozei unuia sau ambelor medicamente trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul prescriptor a profilului individual de siguranță sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cobimetinibum este independentă de modificarea dozei de Vemurafenibum.

Dacă se omit doze din cauza toxicității, acestea nu trebuie administrate ulterior.

Dacă doza a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută ulterior.

Tabelul 1 oferă recomandări generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum.

Tabelul 1. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum:

Grad (CTC-AE)*	Doză recomandată de Cobimetinib
Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă)	- Nu este necesară scăderea dozei. - Se menține Cobimetinib în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate)
Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4	
Primul eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 40 mg o dată pe zi (2 comprimate)
Al doilea eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 20 mg o dată pe zi (1 comprimat)
Al treilea eveniment	Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului
*Severitatea evenimentelor adverse clinice apreciată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, versiunea 4.0 (CTC-AE - Common Terminology Criteria for Adverse evenimente v4.0)	

Recomandări privind modificarea dozei în cazul hemoragiilor

Pot apărea evenimente hemoragice, inclusiv hemoragii majore. Se recomandă precauție la pacienții cu factori de risc suplimentari pentru sângerări, cum sunt metastaze cerebrale și/sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care cresc riscul de sângerare (inclusiv antiagregante plachetare sau anticoagulante).

Evenimente de grad 4 sau hemoragie cerebrală: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent în cazul în care evenimentele hemoragice sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum.

Evenimente de grad 3: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt în timpul evaluării pentru a evita orice potențial efect asupra acestor evenimente. Nu există date privind eficacitatea modificării dozelor de Cobimetinibum în cazul evenimentelor hemoragice. Se va

aplica rațiunea clinică în cazul în care se ia în considerare reluarea tratamentului cu Cobimetinibum.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat atunci când se întrerupe tratamentul cu medicamentul Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi

Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului cu Cobimetinibum în cazul în care simptomele cardiace sunt atribuite medicamentului Cobimetinibum și nu se reduc după întreruperea temporară.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în cazul în care se modifică doza de Cobimetinibum, dacă starea clinică o impune.

Tabelul 2. Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum la pacienți cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) față de momentul începerii tratamentului:

Pacient	Valoarea FEVS	Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinib	Valoarea FEVS după întreruperea temporară	Doză zilnică recomandată de Cobimetinib
Asimptomatic	≥ 50% (sau 40-49% și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se continuă tratamentul cu doza actuală	N/A	N/A
	< 40% (sau 40-49% și ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	Se întrerupe tratamentul timp de 2 săptămâni	< 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului	- Primul eveniment: 40 mg - Al doilea eveniment: 20 mg - Al treilea eveniment: <u>Întrerupere permanentă</u>
			< 40% (sau ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)	<u>Întrerupere permanentă</u>
	Simptomatic	N/A	Se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni	Asimptomatic și < 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului
Asimptomatic și < 40% (sau ≥ 10% scădere absolută față de momentul începerii tratamentului)				<u>Întrerupere permanentă</u>
Simptomatic indiferent de FEVS				<u>Întrerupere permanentă</u>
N/A = Neaplicabil				

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției rabdomiolizei și a creșterilor valorilor creatin fosfokinazei (CPK)

Rabdomioliză sau creșteri simptomatice ale valorilor CPK

Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. Dacă rabdomioliza sau creșterile simptomatice ale valorilor CPK nu se ameliorează în decurs de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul în care severitatea se reduce cu cel puțin un grad în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, dacă starea clinică o impune. Pacienții trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

Creșteri asimptomatice ale valorilor CPK

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt. În cazul în care creșterile valorilor CPK nu scad până la grad ≤ 3 în interval de 4 săptămâni după întreruperea temporară a administrării, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie oprit permanent. În cazul îmbunătățirii valorilor CPK până la grad ≤ 3 în interval de 4 săptămâni și dacă starea clinică o impune, tratamentul cu Cobimetinibum poate fi reluat cu o doză cu 20 mg mai mică, iar pacientul trebuie atent monitorizat.

Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum.

Grad ≤ 3 : După ce rabdomioliza a fost exclusă ca diagnostic, nu este necesar ca dozele de Cobimetinibum să fie modificate.

Recomandări privind modificarea dozei de Cobimetinibum în cazul utilizării concomitente cu Vemurafenibum

Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice

În cazul apariției unor rezultate anormale de grad 1 și 2 ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice, se va continua administrarea dozelor prescrise de Cobimetinibum și Vemurafenibum.

Grad 3: Tratamentul trebuie continuat cu dozele prescrise de Cobimetinibum. Doza de Vemurafenibum poate fi redusă în funcție de starea clinică – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum.

Grad 4: Tratamentul cu Cobimetinibum și cu Vemurafenibum trebuie întrerupt. În cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice se remit până la gradul ≤ 1 în interval de 4 săptămâni, se va relua tratamentul cu Cobimetinibum în doză mai mică cu 20 mg și cel cu Vemurafenibum în doza stabilită în funcție de starea clinică, conform Rezumatului caracteristicilor produsului corespunzătoare medicamentelor respective.

Se va întrerupe tratamentul cu Cobimetinibum și cu Vemurafenibum în cazul în care rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice nu se remit până la grad ≤ 1 în interval de 4 săptămâni sau dacă rezultatele anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice de grad 4 survin din nou după o ameliorare inițială.

Fotosensibilitate

Fotosensibilitatea de grad ≤ 2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă.

Fotosensibilitatea de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 : Tratamentul cu Cobimetinibum și Vemurafenibum trebuie întrerupt până la remiterea acesteia până la gradul ≤ 1 . Tratamentul poate fi reinițiat fără modificarea dozei de Cobimetinibum.

Doza de Vemurafenibum trebuie redusă în funcție de starea clinică – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

Erupție cutanată tranzitorie

Erupția cutanată tranzitorie poate surveni atât în cazul tratamentului cu Cobimetinibum, cât și cu Vemurafenibum. Doza de Cobimetinibum și/sau Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar și/sau redusă în funcție de starea clinică.

Erupția cutanată tranzitorie de grad ≤ 2 (tolerabilă) trebuie gestionată prin terapie suportivă. Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei.

Erupție cutanată tranzitorie acneiformă de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 : Se vor respecta recomandările generale privind modificarea dozei de Cobimetinibum din Tabelul 1. Tratamentul cu Vemurafenibum poate fi continuat în condițiile în care apar modificări ale tratamentului cu Cobimetinibum (dacă starea clinică o impune).

Erupție cutanată tranzitorie non-acneiformă sau maculopapulară de grad 2 (intolerabilă) sau de grad ≥ 3 : Tratamentul cu Cobimetinibum poate fi continuat fără modificarea dozei dacă starea clinică o impune. Doza de Vemurafenibum poate fi întreruptă temporar și/sau redusă – consultați Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia pentru informații suplimentare.

Prelungirea intervalului QT

Dacă, pe durata tratamentului, intervalul QT corectat (QTc) depășește 500 msec, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Vemurafenibum pentru informații privind modificarea dozelor de Vemurafenibum. Nu este necesară modificarea dozei de Cobimetinibum atunci când este administrat în asociere cu Vemurafenibum.

Alte toxicități

Retinopatie seroasă

Retinopatia seroasă (acumularea de fluid între straturile retiniene) a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai MEK, inclusiv Cobimetinibum. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca fiind de tip corioretinopatie sau dezlipire de retină. Intervalul median de timp până la primul eveniment de tip retinopatie seroasă a fost de 1 lună (interval 0-9 luni). Majoritatea evenimentelor observate în studiile clinice s-au remis sau s-au ameliorat până la gradul 1 asimptomatic, după întreruperea administrării sau scăderea dozei.

Pacienții trebuie evaluați la fiecare vizită pentru a depista simptomele sugestive pentru instalarea sau agravarea tulburărilor vizuale. Dacă se identifică astfel de simptome, se recomandă o examinare oftalmologică. Dacă se stabilește diagnosticul de retinopatie seroasă, tratamentul cu Cobimetinibum trebuie întrerupt până când simptomele vizuale se reduc până la grad ≤ 1 .

Retinopatia seroasă poate fi gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului, scăderea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi Tabelul 1).

Diaree

La pacienții tratați cu Cobimetinibum au fost raportate cazuri de diaree de grad ≥ 3 și severă.

Diareea trebuie gestionată prin administrarea de antidiareice și terapie suportivă.

În cazul diareei de grad ≥ 3 care apare în pofida administrării terapiei suportive, tratamentul cu Cobimetinibum și Vemurafenibum trebuie întrerupt temporar până la ameliorarea până la grad ≤ 1 .

În cazul în care diareea de grad ≥ 3 recidivează, se vor scădea dozele de Cobimetinibum și Vemurafenibum.

Intoleranță la lactoză

Cobimetinibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit congenital de lactază sau malabsorbție a glucozei-galactozei trebuie să se adreseze medicului și să discute dacă beneficiile depășesc riscurile, pentru fiecare caz în parte.

Interacțiuni medicamentoase: inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A trebuie evitată pe durata tratamentului cu Cobimetinibum. Se recomandă precauție în cazul utilizării unui inhibitor moderat al CYP3A4 concomitent cu Cobimetinibum. Dacă nu se poate evita utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic sau moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea reacțiilor adverse și doza va fi modificată dacă starea clinică o impune.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populațională. Datele privind utilizarea Cobimetinibum la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariția unui efect. Cobimetinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile de Cobimetinibum liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cobimetinibum și se recomandă precauție la pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică.

Pacienți de altă rasă decât cea caucaziană

Siguranța și eficacitatea Cobimetinibum au fost stabilite numai la pacienții de rasă caucaziană.

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.”