

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 413, cod (L01EE03-EC03): DCI BINIMETINIBUM + DCI ENCORAFENIBUM

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

Binimetinibum, în combinație cu Encorafenibum, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu o 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 și mod de administrare:

Binimetinibum trebuie administrat în combinație cu Encorafenibum.

- a) Doza recomandată de Binimetinibum este de 45 mg (trei comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg, la interval de aproximativ 12 ore.

În caz de omitere a unei doze de Binimetinibum, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

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

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

- b) Doza recomandată de Encorafenibum este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi.

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.

V. Modificările dozei:

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

La pacienții cărora li se administrează Binimetinibum 45 mg de două ori pe zi, doza redusă recomandată de Binimetinibum este de 30 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă reducerea dozei la valori mai mici de 30 mg de două ori pe zi. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul nu poate tolera 30 mg de două ori pe zi pe cale orală.

Dacă reacția adversă care a dus la reducerea dozei este gestionată în mod eficace, poate fi luată în considerare reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi. Reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi nu este recomandată dacă reducerea dozei a fost efectuată din cauza unei disfuncții a ventriculului stâng (DVS) sau a oricărei toxicități de gradul 4.

Dacă apar toxicități asociate tratamentului la utilizarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, doza trebuie redusă simultan pentru ambele medicamente sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită simultan.

Cazurile de excepții, în care modificările dozei sunt necesare numai pentru Encorafenibum (reacțiile adverse asociate în principal cu Encorafenibum) sunt: sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (SEPP), uveita, inclusiv irita și iridociclita și prelungirea intervalului QTc.

Dacă tratamentul cu Binimetinibum este întrerupt temporar, doza de Encorafenibum trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu Binimetinibum, întrucât Encorafenibum nu este bine tolerat la doza de 450 mg ca medicament unic.

Administrarea de Encorafenibum într-o doză de 450 mg o dată pe zi ca medicament unic nu este recomandată.

Dacă tratamentul cu Binimetinibum este oprit definitiv, tratamentul cu Encorafenibum trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul cu Encorafenibum este întrerupt temporar, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt. Dacă tratamentul cu Encorafenibum este oprit definitiv, atunci tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv.

Pentru neoplasme maligne cutanate primare nou diagnosticate: pentru Encorafenibum, nu este necesară nicio modificare a dozei.

Pentru neoplasme maligne non-cutanate primare nou diagnosticate, pozitive pentru mutația RAS: trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu Encorafenibum.

Tabelul 1.1. Modificările recomandate ale dozei de Binimetinibum (utilizat în combinație cu Encorafenibum) pentru alte reacții adverse:

Severitatea reacției adverse	Binimetinib
- Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2 - Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. - În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau - În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 4	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. - În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau - În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib. Ca alternativă, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
Reacții adverse recurente de gradul 3	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib.
Reacții adverse recurente de gradul 4	Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.

Tabelul 2. Modificările dozei recomandate de Encorafenibum utilizat în combinație cu Binimetinibum în tratamentul melanomului:

Nivelul dozei	Doza de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib
Doza inițială	450 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	300 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg o dată pe zi
Modificare ulterioară	Există date limitate pentru reducerea dozei la 100 mg. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 100 mg o dată pe zi.

Recomandări privind modificarea dozei în cazul disfuncției ventriculare stângi (DVS)

DVS, definită ca reduceri simptomatice sau asimptomatice ale fracției de ejeecție, poate apărea la administrarea de Binimetinibum.

Se recomandă evaluarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau scanare cu achiziție multiplă (multi-gated acquisition, MUGA) înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum, la 1 lună după inițiere și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului.

Apariția reducerii FEVS poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Siguranța Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum nu a fost stabilită la pacienții cu valori inițiale ale FEVS fie mai mici de 50%. Prin urmare, la acești pacienți, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție și, în cazul oricărei disfuncții simptomatice a ventriculului stâng, al FEVS de

gradul 3–4 sau al unei scăderi absolute de $\geq 10\%$ a FEVS în comparație cu valorile inițiale, tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt, iar FEVS trebuie evaluată la intervale de 2 săptămâni până la recuperare.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției hemoragiilor

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării Binimetinibum. Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare. Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul apariției toxicităților oculare

Toxicitățile oculare cum sunt DEPR (dezlipiri ale epiteliului pigmentar retinian) și OVR (ocluzie venoasă retiniană) pot apărea la administrarea de Binimetinibum.

La pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum au fost raportate cazuri de uveită, inclusiv de iridociclită și irită.

Binimetinibum nu este recomandat la pacienții cu antecedente de OVR. Siguranța Binimetinibum la pacienții cu factori predispozanți la OVR cum sunt glaucomul necontrolat, hipertensiunea oculară, diabetul zaharat necontrolat sau antecedentele de sindrom de hipervâscozitate sau hipercoagulabilitate nu a fost stabilită. Prin urmare, Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți. Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări vizuale noi sau agravate. Dacă sunt identificate simptome de tulburări vizuale noi sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

Apariția DEPR simptomatice poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv în cazul apariției OVR.

Dacă pacientul dezvoltă uveită în timpul tratamentului, consultați RCP pentru Encorafenibum pentru îndrumări.

Recomandări privind modificări ale dozei în cazul creșterii valorilor CK și apariția rabdomiolizei

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor CK la pacienții tratați cu Binimetinibum; de asemenea, rabdomioliza a fost raportată mai puțin frecvent.

Trebuie acordată atenție specială pacienților cu afecțiuni neuromusculare asociate cu creșterea valorilor CK și rabdomioliza.

Valorile CK și cele ale creatininei trebuie monitorizate lunar în primele 6 luni de tratament și conform necesităților clinice.

Pacientul trebuie sfătuit să mențină un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului.

În funcție de severitatea simptomelor, gradul de creștere a valorilor CK sau ale creatininei, pot fi necesare reducerea dozei ori întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială sau agravarea hipertensiunii arteriale existente pot apărea la utilizarea de Binimetinibum.

Tensiunea arterială trebuie măsurată inițial și monitorizată pe parcursul tratamentului, iar hipertensiunea arterială trebuie controlată prin tratament standard, conform necesităților. În caz de hipertensiune arterială severă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Binimetinibum până când hipertensiunea arterială revine sub control

Trombembolia venoasă (TEV)

Tromboembolia venoasă (TEV) TEV poate apărea la administrarea de Binimetinibum.

Binimetinibum trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de apariție a TEV sau antecedente de TEV.

Dacă pacientul dezvoltă TEV sau embolie pulmonară în timpul tratamentului, acestea trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului.

Pneumonită/boală pulmonară interstițială

Pneumonita/BPI pot apărea la administrarea de Binimetinibum.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie întrerupt la pacienții suspecti de pneumonită sau BPI, inclusiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau progresive sau constatări cum sunt tusea, dispneea, hipoxia, opacitățile reticulare sau infiltrațiile pulmonare.

Tratamentul cu Binimetinibum trebuie oprit definitiv la pacienții diagnosticați cu pneumonită sau BPI asociate tratamentului.

Neoplasme maligne primare noi

Au fost observate neoplasme maligne primare noi, cutanate și necutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum.

Neoplasme maligne cutanate

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum. Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum, la fiecare 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului combinat.

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 Binimetinibum și Encorafenibum trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

Neoplasme maligne necutanate

Dat fiind mecanismul său de acțiune, Encorafenibum poate favoriza neoplasmele maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme.

Pacienții la care se administrează Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum trebuie să 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.

Oprirea definitivă a tratamentului cu Binimetinibum și Encorafenibum trebuie luată în considerare la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne necutanate cu mutație RAS-pozitivă. Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a administra Binimetinibum în combinație cu Encorafenibum pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi letală, a fost asociată cu utilizarea Binimetinibum împreună cu Encorafenibum. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală ridicată, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și aciditate urinară.

Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie tratați cu promptitudine, conform indicațiilor clinice, iar hidratarea profilactică trebuie luată în considerare.

Intoleranță la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Întrucât Encorafenibum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau gravă (Child-Pugh C), administrarea Binimetinibum nu este recomandată la acești pacienți.

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.