

DCI: AFATINIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidența mutația activatoare a genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- a) vârstă >18 ani
- b) diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- c) mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- d) fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată cu inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR

Nota:

- 1) Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.
- 2) Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
- 3) Dacă s-a întârziat determinarea mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de Afatinibum.

III. Criterii de excludere:

1. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
2. insuficiență renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializați)
3. insuficiență hepatică severă
4. boală pulmonară interstițială
5. afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
6. infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
7. alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de Afatinibum. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea Afatinibum.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Afatinibum și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii Afatinibum.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Afatinibum, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE3 ^{*a)}	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^{*b)}	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^{*c)} sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^{*b)}	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^{*d)}

Notă

*a) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

- *b) În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.
- *c) > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie
- *d) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibum

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea Afatinibum și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu Afatinibum.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de Afatinibum.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Afatinibum
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării Afatinibum
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Afatinibum
- reducerea fracției de ejecție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu Afatinibum (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.

- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE(VS).
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”