

DCI DABRAFENIBUM

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

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

Dabrafenibum este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere

- Melanom malign avansat local și sau regional inoperabil sau metastazat confirmat histologic și testat genetic pentru depistarea mutației BRAF V600 E sau K (prezența)
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Funcție hepatică adecvată

III. Criterii de excludere

- Metastaze cerebrale simptomatice (necontrolate terapeutic)
- Pacienți în curs de radioterapie sau la mai puțin de 2 săptămâni de la încheierea acesteia
- Sindrom de alungire a intervalului QT
- Interval QT mai mare de 480 msec (ECG)
- Sindrom coronarian acut, angioplastie coronariană sau stenturi cardiovasculare, aritmii cardiace (altele decât aritmiile sinusale) în ultimele 24 de săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Dabrafenibum
- Anomalii funcționale valvulare cardiace (ecografie cardiacă) sau metastaze la nivelul cordului
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Alergie la excipienții Dabrafenibum
- Insuficiență renală

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- hemoleucograma cu formula, biochimie, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magnezemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, ECG (QTc)
- evaluare imagistică pentru certificarea stadiilor III C și IV (CT de regiune toracică nativ+substanță de contrast și CT abdomen nativ+substanță de contrast)

Doze

Doza recomandată de Dabrafenibum este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Dabrafenibum trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

În cazul omiterii unei doze de Dabrafenibum, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

În caz de toxicitate dozele se pot reduce în următorul mod:

- Prima reducere 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere 50 mg de două ori pe zi

Tabelul 1. Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (RA) (excluzând febra):

Grad (CTC-EA)*	Modificări recomandate ale dozei de Dabrafenibum Administrat în monoterapie sau în asociere cu Trametinibum
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Oprii definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-EA) v4.0	

Atunci când reacțiile adverse sunt controlate în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și pentru reducerea acesteia. Doza de Dabrafenibum nu trebuie să depășească 150 mg de două ori pe zi.

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinina serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic – CT torace și abdomen nativ și cu substanța de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu Dabrafenibum, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.
- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constata tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu Dabrafenibum, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu Dabrafenibum și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu Dabrafenibum inclusiv la întreruperea tratamentului cu Dabrafenibum.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Decesul pacientului
- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicități inacceptabile (de exemplu uveita care nu răspunde la terapia locală oftalmice, creatinină $>1,5 \times \text{LSN}$) (la latitudinea medicului curant)
- Temperatura este $\geq 38,5^{\circ} \text{C}$ (la latitudinea medicului curant)
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Inițierea 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.