



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: DABRAFENIBUM**  
**TRAMETINIBUM**

### **INDICAȚII:**

- *Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600*
- *Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600*

**Data depunerii dosarului**

**30.10.2023**

**Numărul dosarului**

**33900/33901**

**PUNCTAJ 70**



## 1. DATE GENERALE

1.1.1. DCI: DABRAFENIBUM

1.1.2. DCI: TRAMETINIBUM

1.2.1. DC: Tafinlar 50 mg capsule; Tafinlar 75 mg capsule

1.2.2. DC: Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; Mekinist 2 mg comprimate filmate

1.3.1. Cod ATC Tafinlar: L01EC02

1.3.2. Cod ATC Mekinist: L01EE01

1.4.1. Data eliberării APP Tafinlar: 26 august 2013

1.4.2. Data eliberării APP Mekinist: 30 iunie 2014

1.5.1. Deținătorul de APP Tafinlar: Novartis Europharm Limited- Irlanda

1.5.2. Deținătorul de APP Mekinist: Novartis Europharm Limited-Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

DC medicament	Forma farmaceutică	Concentrația	Calea de administrare	Mărimea ambalajului
Tafinlar 50 mg capsule	capsulă	50 mg	orală	Flacon alb opac din polietilena de înalta densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilena și agent deshidratant silicagel x 120 capsule.
Tafinlar 75 mg capsule	capsulă	75 mg	orală	Flacon alb opac din polietilena de înalta densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilena și agent deshidratant silicagel x 120 capsule.
Mekinist 0,5 mg cpr.film.	comprimat filmat	0,5 mg	orală	Flac. din PEID cu 30 compr. film.
Mekinist 2 mg cpr.film.	comprimat filmat	2 mg	orală	Flac. din PEID cu 30 compr. film.

1.8. Prețul cu amănuntul maximal cu TVA conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 publicat în M.Of. Nr. 82/29.01.2024

DCMedicament	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)
Tafinlar 50 mg capsule x 120 cps	16894,63 lei	140,79 lei
Tafinlar 75 mg capsule x 120 cps	24091,88 lei	200,77 lei

Mekinist 0,5 mg cpr.film. x 30 cpr. film	4809,04 lei	160,30 lei
Mekinist 2 mg cpr.film. x 30 cpr. film	18407,59 lei	613,59 lei

#### 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

##### Indicație terapeutică :

##### Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

- Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.
- Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.

##### Doze

Conform RCP Tafinlar, doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

*Durata tratamentului:* tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Conform RCP Mekinist, doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.

*Durata tratamentului:* se recomandă ca pacienții să continue tratamentul cu trametinib până ce nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate.

##### Grupe speciale de pacienți

Conform RCP Tafinlar: - **pacienți non-caucazieni:** date limitate privind siguranța și eficacitatea dabrafenib la pacienții non-caucazieni. Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienții asiatici și caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei de dabrafenib la pacienții asiatici.

-**vârstnici :** nu este necesară o modificare a dozei inițiale la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani.

-**copii și adolescenți:** siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte.

Conform RCP Mekinist: -**pacienți non-caucazieni:** siguranța și eficacitatea trametinib la pacienții non-caucazieni nu au fost determinate. Nu sunt date disponibile.

-**pacienți vârstnici:** Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta >65 ani. Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor la pacienții cu vârsta >65 ani



**-copii și adolescenți:** siguranța și eficacitatea trametinib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Studiile la animalele tinere au evidențiat efecte adverse ale trametinib care nu au fost observate la animalele adulte.

### Mecanism de acțiune

Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutațiile oncogenice în gena BRAF determină proteine RAS/RAF/MEK/ERK activate constitutiv. Datele preclinice generate în testele biochimice au demonstrat că dabrafenib inhibă kinazele BRAF care prezintă mutațiile activatoare ale codonului 600.

**Tabel nr.1. Activitatea dabrafenib de inhibiție a kinazei împotriva diferitelor kinaze RAF:**

<b>Kinază</b>	<b>Concentrația inhibitorie 50 (nM)</b>
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Trametinib este un inhibitor alosteric, reversibil, cu grad ridicat de specificitate, al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK 2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK). În melanom și alte tipuri de cancer, această cale este adesea activată de forme BRAF care au suferit mutații și care activează MEK. Trametinib inhibă activarea MEK de către BRAF și activitatea MEK kinazică.

Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze, MEK și RAF și, prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii.

### **Precizări DETM**

Reprezentantul autorizației de punere pe piață Novartis Pharma Services România SRL, a solicitat evaluarea dosarelor depuse pentru medicamentele cu DCI DABRAFENIBUM și DC Tafinlar 50 mg capsule; Tafinlar 75 mg capsule, respectiv DCI TRAMETINIBUM și DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; Mekinist 2 mg comprimate filmate pentru indicațiile terapeutice: „Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600” și respectiv, „Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din Anexa 1 a O.M.S. 861/2014, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”



DETM menționează că indicațiile autorizate prin procedură centralizată pentru MEKINIST și TAFINLAR pentru tratamentul NSCLC, conform EPAR Procedure No. EMEA/H/C/WS/0996 din 23 februarie 2017 ([h2643 - WS-0996 - Assessment Report \(europa.eu\)](#)) și deciziilor Comisiei Europene din 27 și 29.03.2017 ([dec 137432 ro.pdf \(europa.eu\)](#)); [dec 137335 ro.pdf \(europa.eu\)](#)) și cum se regăsesc în RCP-urile medicamentelor traduse în limba română, actualizate și corectate, sunt după cum urmează:

*„Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600” și*

*„Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600”.*

Ca urmare, evaluarea DETM a luat în considerare tratamentul cu MEKINIST + TAFINLAR pentru statusul avansat al NSCLC cu mutație BRAF V600, conform RCP-urilor actualizate și corectate (traducerile în limba română) și rapoartelor de evaluare HTA emise de autoritățile de reglementare internaționale.

#### [Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici \(NSCLC\) – caracteristici, epidemiologie, management și tratament](#)

În Europa, cancerul de plămân reprezintă al treilea tip de cancer ca frecvență, iar NSCLC reprezintă 85–90% din numărul total de cazuri de cancer de plămân. Principalele tipuri de NSCLC sunt reprezentate de adenocarcinom, carcinom cu celule scuamoase și carcinom de plămân cu celule mari (nediferențiat). Fumatul este cel mai important factor de risc pentru apariția cancerului de plămân.

În aproximativ 2 % din cazurile de NSCLC este prezentă mutația BRAF, iar mutația BRAF V600E reprezintă aproximativ 50% dintre mutațiile BRAF. Această mutație apare în general la pacienții cu adenocarcinom pulmonar și pacienții sunt de obicei fumători actuali sau foști fumători, spre deosebire de cei cu mutații EGFR sau translocarea ALK, care sunt de obicei nefumători. Gena BRAF codifică o protein-kinază de tip serin-treonină care face parte din calea RAS/RAF/MEK/ERK, cunoscută și sub numele de calea mitogen-activată a protein-kinazei (MAPK). Aceasta joacă un rol esențial în proliferarea, diferențierea, supraviețuirea celulară și apoptoza celulei tumorale. **Mutațiile BRAF de obicei nu se suprapun cu alte tipuri de mutații.** Supraviețuirea pacienților cu NSCLC este strâns corelată cu stadiul bolii la diagnostic și managementul acesteia. În stadiile incipiente, se recomandă tratamentul chirurgical. Managementul sistemic este necesar în stadiul avansat local (stadiul III; 25 până la 30%) sau metastatic (stadiul IV; 40%) și orientat în special în funcție de prezența sau absența anomaliilor moleculare, de statusul PD-L1 al tumorii și statusul ECOG al pacientului.

Se recomandă screening-ul pentru următoarele mutații sau translocații la diagnosticul inițial de NSCLC non-scuamos: EGFR, KRAS, BRAF, ALK și ROS1. În plus, screening-ul statusului expresiei PD-L1 este recomandat în toate formele de NSCLC nerezecabile în stadiile IIIA până la IV. În afară de mutații sau translocații pentru care sunt

disponibile terapii țintite, tratamentul de primă linie al cancerului pulmonar fără celule mici se bazează pe imunoterapie cu sau fără chimioterapie pe bază de platină, indiferent de statusul BRAF. Valoarea prognostică a pozitivității BRAF în cancerul pulmonar este dezbătută și în prezent. Într-un studiu francez retrospectiv caz-control, se pare că dubletul conținând pemetrexed oferă cea mai bună supraviețuire la pacienții cu mutații BRAF. În a doua linie de tratament, imunoterapia este recomandată la pacienții care au eșuat la tratamentul chimioterapic. Utilizarea imunoterapiei la acești pacienți poate fi luată în considerare în aceleași condiții ca și la pacienții fără mutații. În studiul ImmunoTarget, pacienții cu mutații BRAF au avut o rată de control de 54% sub imunoterapie ca monoterapie, părând a fi puțin influențați de statusul PDL1. Cu toate acestea, există o diferență numerică clară între BRAF non-V600E (valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie a fost de 4,1 luni) și V600E (valoarea mediană a supraviețuirii fără progresie a fost de 1,8 luni).

În măsura în care valoarea prognostică și predictivă a mutației BRAF în această boală nu este clar stabilită și odată cu integrarea imunochimioterapiei în prima linie de tratament, nevoia de tratament poate fi considerată parțial acoperită în a doua linie de tratament prin chimioterapie bazată în special pe docetaxel.

**Cu toate acestea, în stadiul avansat sau metastatic, NSCLC rămâne o boală incurabilă cu prognostic slab, cu un procent de supraviețuire global la 5 ani estimat la 6%. Nevoia medicală poate fi considerată ca neacoperită în contextul mutației BRAF V600E și, prin urmare, rămâne o nevoie de noi tratamente care să mărească supraviețuirea generală și calitatea vieții acestor pacienți.**

În România conform datelor Globocan 2022, incidența cancerului pulmonar este de 30.3 la 100 000 de locuitori, ocupând locul 4 după cancerul de sân, prostată, colorectal.

### **Studiul BRF113928**

Eficacitatea și siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib au fost investigate într-un studiu multicentric, nerandomizat, deschis, de fază II, cu trei cohorte, în care au fost înrolați **pacienți cu NSCLC în stadiul IV, cu mutație BRAF V600E, confirmată histologic sau citologic.**

**Obiectivul primar** a fost rata totală de răspuns (RTR), utilizându-se RECIST1.1 evaluat de investigator. **Obiectivele secundare** au inclus durata răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), supraviețuirea totală (ST), siguranța și farmacocinetica populațională. RTR, DR și SFP au fost evaluate și de Comitetul Independent de revizuire (IRC) ca o analiză a sensibilității.

Cohortele au fost înrolate secvențial:

Cohorta A: Monoterapie (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi), 84 pacienți înrolați; 78 pacienți primiseră tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic.



**Cohorta B: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 59 pacienți înrolați; 57 pacienți primiseră 1-3 linii de tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic, 2 pacienți nu primiseră tratament sistemic anterior și au fost incluși în analiza pentru pacienții înrolați în Cohorta C.**  
**Cohorta C: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 34 pacienți.**  
**Toți pacienții au primit medicamentul studiat ca tratament de primă linie pentru boala în stadiu metastatic.**

Din totalul de 93 pacienți care au fost înrolați în cohortele B și C în care s-a administrat tratamentul combinat, cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (>90%), și, în mod similar, cei mai mulți pacienți au fost femei comparativ cu bărbați (54% față de 46%), cu o vârstă mediană de 64 ani la pacienții de a doua linie sau mai mult și 68 ani la pacienții de primă linie.

Cei mai mulți pacienți (94%) înrolați în cohortele în care s-a administrat tratament combinat au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1, iar 26 (28%) nu au fost niciodată fumători. Cei mai mulți dintre pacienți au avut un profil histologic non-scuamos. În populația tratată anterior, 38 pacienți (67%) au primit o terapie sistemică anticancer pentru boala metastatică.

La data analizei primare, pentru obiectivul primar rata totală de răspuns (RTR) evaluată de investigator, RTR în populația de primă linie a fost 61,1% (Î 95%, 43,5%, 76,9%), iar la populația tratată anterior a fost 66,7% (Î 95%, 52,9%, 78,6%). Aceștia au atins nivelul de relevanță statistică pentru a se respinge ipoteza nulă conform căreia RTR aferentă terapiei cu dabrafenib în asociere cu trametinib pentru această populație cu NSCLC a fost mai mică sau egală cu 30%. Rezultatele RTR evaluate de IRC au corespuns evaluării investigatorului. Analiza finală privind eficacitatea, efectuată la 5 ani, după prima doză administrată ultimului subiect, este prezentată în tabelul următor.

**Tabelul 1. Rezumatul eficacității în cohortele în care s-a administrat tratament combinat pe baza revizuirii investigatorului și revizuirii independente privind examinarea radiologică**

Criteria final	Analiză	Combinăție prima linie N=36 <sup>1</sup>	Combinăție a doua linie plus N=57 <sup>1</sup>
Răspuns total confirmat n (%) (Î 95%)	De Investigator	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	De IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
DR mediană Luni (Î 95%)	De Investigator	10,2 (8,3, 15,2)	9,8 (6,9, 18,3)
	De IRC	15,2 (7,8, 23,5)	12,6 (5,8, 26,2)
SFP mediană Luni (Î 95%)	De Investigator	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	De IRC	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
ST mediană Luni (Î 95%)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
centralizarea datelor: 7 ianuarie 2021			

Aceste rezultate reprezintă o îmbunătățire semnificativă clinic față de monoterapia cu dabrafenib și față de chimioterapia convențională.

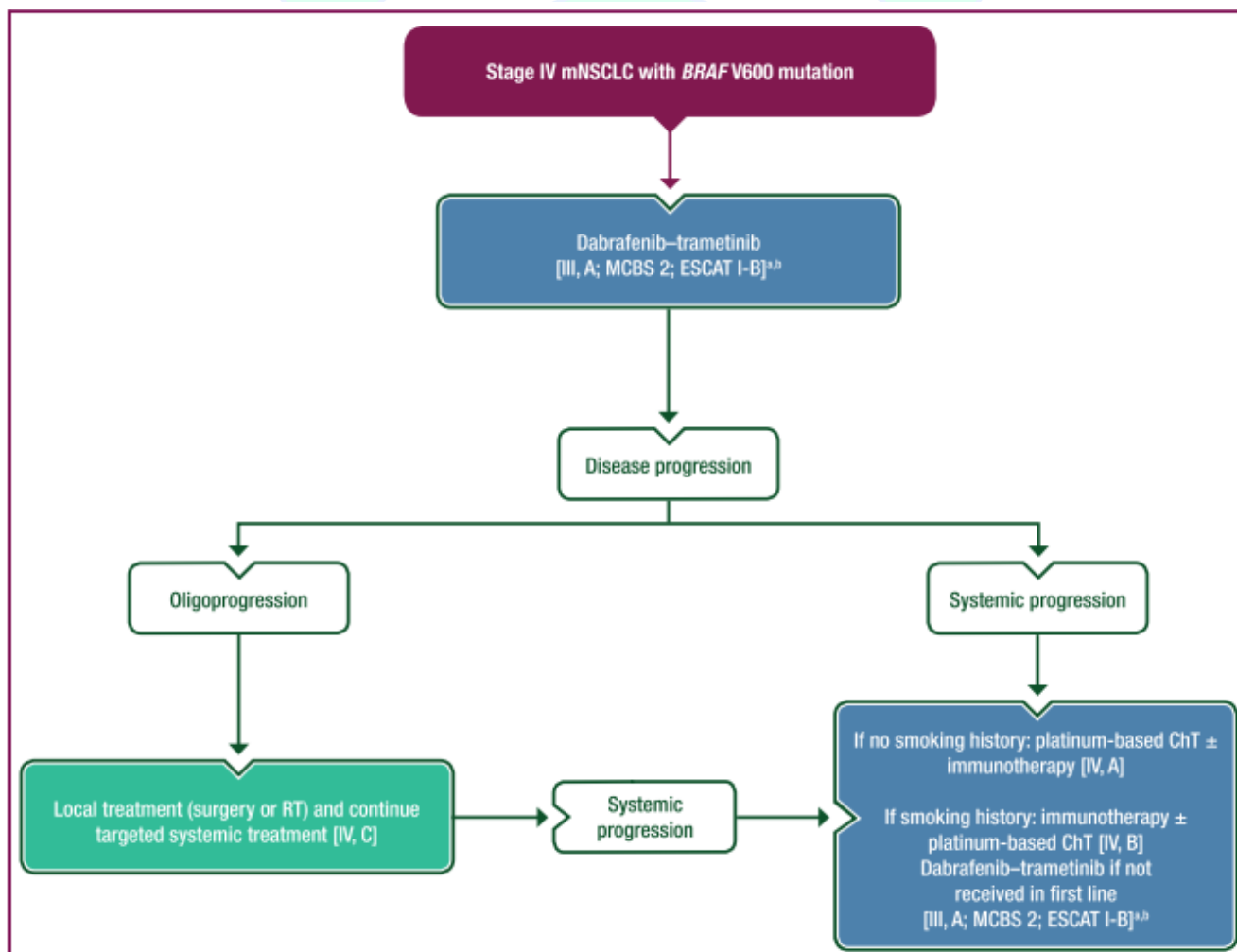
### Recomandările ghidurilor ESMO 2022 – NSCLC metastatic

Conform ghidului ESMO *“Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”* publicat în 2018 și actualizat în decembrie 2022, dabrafenib în asociere cu trametinib este recomandat pentru tratamentul pacienților cu NSCLC avansat sau metastatic cu mutație BRAF V600.

Astfel, ESMO recomandă:

- inhibarea BRAF-MEK folosind asocierea dabrafenib-trametinib [III, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; ESCAT: I-B].
- dacă pacienții au primit inhibitori BRAF-MEK în prima linie, în a doua linie de tratament se poate folosi chimioterapia pe bază de platină cu sau fără imunoterapie, dacă nu au antecedente de fumători [IV, A].
- pentru pacienții cu antecedente de fumători, imunoterapia cu sau fără chimioterapie ar trebui luată în considerare conform ghidurilor de practică clinică ESMO pentru NSCLC metastatic non-dependent de oncogene[IV, B].

**Figura 1. Algoritmul de tratament pentru NSCLC metastatic stadiul IV cu mutația BRAF V600, conform ghidului ESMO „Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”**





În ceea ce privește **tratamentul NSCLC metastatic fără factori oncogeni**, ghidul ESMO „*Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*” publicat în 2018 și actualizat în decembrie 2022 face următoarele recomandări:

**- tratamentul de primă linie pentru pacienții cu status de performanță (PS) 0-1, indiferent de expresia PD-L1 și fără contraindicații la imunoterapie (inhibitori punctelor de control imunitar ICI):**

- chimioterapia (ChT) pe bază de platină asociată cu inhibitori PD-L1/ PD-1, de preferat față de chimioterapia pe bază de platină [I, A].

- pentru pacienții cu **carcinom non-scuamos**, fără celule mici, opțiunile de primă linie ChT-ICI constau în pembrolizumab-pemetrexed-platină [I, A; Scorul ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) v1.1: 4], atezolizumab-bevacizumab-paclitaxel-carboplatin [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3], atezolizumab-carboplatin-nab-paclitaxel [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 3] sau nivolumab-ipilimumab plus două cicluri de ChT [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

- pentru pacienții cu carcinom cu **celule scuamoase**, opțiunile de prima linie ChT-ICI constau în pembrolizumab-carboplatină-(nab) paclitaxel [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4] sau nivolumab-ipilimumab plus două cicluri de ChT [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

**-tratament de primă linie pentru pacienții cu NSCLC avansat cu PS 0-1și expresia PD-L1 ≥ 50% și fără contraindicații pentru ICI:**

- pembrolizumab este considerat o opțiune standard de primă linie [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5]; alternativele sunt atezolizumab (daca CI (celule imune care infiltrează tumora) ≥ 10%) [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1:5] și cemiplimab [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

- ChT-ICI sau nivolumab-ipilimumab cu două cicluri de ChT în loc de monoterapie anti-PD-(L)1 este o opțiune pentru pacienții cu PS 0-1, PD-L1 ≥ 50% și nevoie de o reducere rapidă a încărcăturii tumorale și fără contraindicații pentru imunoterapie [IV, B].

- monoterapia ICI nu este recomandată pacienților cu expresia PD-L1 < 50% sau pentru pacienții fără istoric de fumători [I, D].

**- tratament de primă linie pentru pacienții cu NSCLC avansat și status de performanță PS ≥2:**

- dublete pe bază de platină (de preferință carboplatina) ar trebui luate în considerare la pacienții eligibili cu PS 2 [I, A].

- monoterapia cu gemcitabină, vinorelbină, docetaxel [I, B] sau pemetrexed (restricționat pentru carcinomul non-squamos, fără celule mici) este o opțiune alternativă [II, B].

- până în prezent sunt disponibile date insuficiente cu privire la utilizarea imunoterapiei ICI pentru pacienții cu PS 2, dar această opțiune de tratament poate fi luată în considerare [III, B].

- pacienților cu status de performanță PS 3-4 ar trebui să li se ofere cel mai bun tratament de susținere (BCS=Best Supportive Care) [III, A].

**- tratament de primă linie pentru pacienții vârstnici cu stadiu avansat NSCLC:**

- recomandările de tratament pentru pacienții vârstnici cu PS bun și funcție adecvată a organelor sunt similare cu cele pentru populația generală, deși beneficiul ChT-ICI este neclar la pacienții cu vârsta ≥75 de ani [III, A].

- ar trebui luată în considerare toxicitatea dubletelor de platină; totuși, carboplatina este opțiunea preferată când toxicitatea este considerată tolerabilă [I, A].

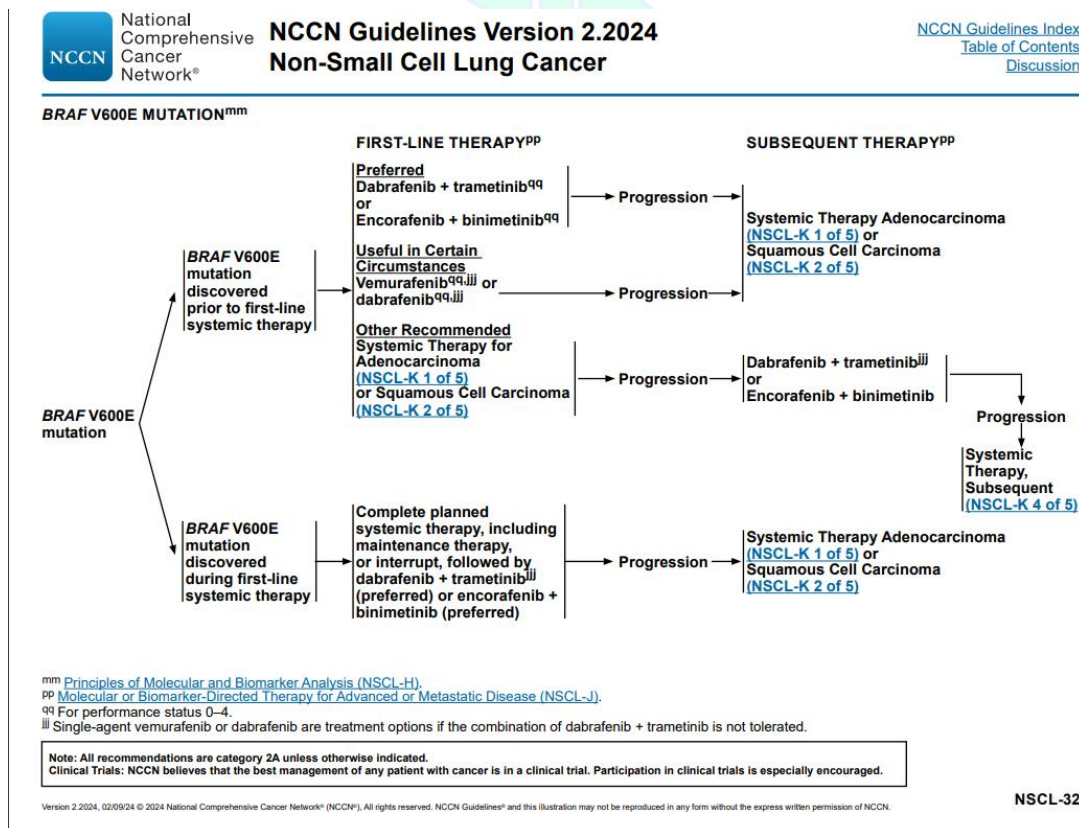
- pacienții care nu sunt eligibili pentru dublet de chimioterapie, monoterapia rămâne standardul de îngrijire [I, B].

**- tratament de linia a doua pentru pacienții cu NSCLC avansat cu PS 0-2 tratați cu ICI în prima linie de tratament**

- tratamentul de linia a doua trebuie oferit pacienților fără comorbidități majore și PS 0-2. Tipul de tratament de linia a doua depinde în mare măsură de agenții utilizați în prima linie [I, A].
- dacă pacientul a obținut anterior un beneficiu clinic substanțial în urma tratamentului cu (ChT)-ICI (dacă ICI a fost întrerupt anterior, dar nu din cauza progresiei bolii sau toxicității severe), ar putea fi luată în considerare reluarea tratamentului cu un agent anti PD-(L)-1 deoarece a demonstrat eficacitate rezonabilă și tolerabilitate bună [III, B].
- dacă monoterapia ICI a fost administrată ca primă linie, se iau în considerare recomandările pentru tratamentul de primă linie al NSCLC cu contraindicații pentru ICI. Dacă asocierea ChT-ICI a fost utilizată ca primă linie de tratament, se iau în considerare recomandările pentru tratamentul de linia a doua al NSCLC cu contraindicații pentru ICI.
- **tratament de linia a doua pentru pacienții cu NSCLC avansat cu PS 0-2 netratat în prima linie cu ICI, fără contraindicații pentru ICI:**
  - inhibitorii PD-(L)1 (nivolumab, pembrolizumab și atezolizumab) sunt tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților (cu excepția celor care nu au fumat niciodată) [I, A].
  - \* nivolumab și atezolizumab sunt recomandați indiferent de expresia PD-L1 [I, A; scor nivolumab ESMO-MCBS v1.1: 5; scor atezolizumab ESMO-MCBS v1.1: 5].
  - \* pembrolizumab este recomandat în NSCLC cu expresia PD-L1  $\geq 1\%$  [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5].
- **tratament de primă linie pentru pacienții cu NSCLC avansat cu contraindicații pentru ICI și PS 0-2:**
  - ChT cu dublete de platină ar trebui luată în considerare la toți pacienții fără comorbidități majore și PS 0-2 [I, A]:
  - \* Patru cicluri de dublete pe bază de platină urmate de monoterapie de întreținere mai puțin toxică [I, A] sau patru cicluri la pacienții care nu sunt eligibili pentru monoterapia de întreținere [I, A], până la maximum șase cicluri [IV, B].
  - \* Regimul carboplatin-nab-paclitaxel ar putea fi considerat o opțiune chimioterapeutică, în special la pacienții cu risc mai mare de neurotoxicitate, hipersensibilitate preexistentă la paclitaxel sau contraindicații pentru premedicația standard cu paclitaxel [I, B].
  - \* dubletele pe bază de platină în asociere cu un agent citotoxic de a treia generație (gemcitabină, vinorelbina, taxani) sunt recomandate la pacienții cu carcinom cu celule scuamoase, fără comorbidități majore și PS 0-2 [I, A].
  - asocierea ChT-pemetrexed este preferată asocierilor pe bază de gemcitabină sau docetaxel la pacienții cu carcinom non-squamos fără celule mici [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4].
  - Bevacizumab ar putea fi luat în considerare în asociere cu un regim pe bază de carboplatină-paclitaxel sau carboplatină-pemetrexed în absența contraindicațiilor [I, B; pentru carboplatin-paclitaxel-bevacizumab scor ESMO-MCBS v1.1: 2 în NSCLC, altul decât cel predominant cu celule scuamoase].
  - ChT de întreținere trebuie oferită numai pacienților cu PS 0-1 după ChT de primă linie. Deciziile privind terapia de întreținere ar trebui să ia în considerare histologia, răspunsul la ChT cu dublet de platina, toxicitatea după ChT de primă linie precum și statusul de performanță PS și preferința pacientului.
  - la pacienții cu carcinom non-squamos, fără celule mici și PS 0-1, tratamentul de întreținere cu pemetrexed trebuie luat în considerare la pacienții cu control al bolii după patru cicluri de ChT pe bază de platină și care nu conține pemetrexed [I, B].
  - continuarea tratamentului de menținere cu pemetrexed trebuie luată în considerare la pacienții cu control al bolii după patru cicluri de cisplatin- pemetrexed [I, A; Scor ESMO-MCBS v1.1: 4].

- continuarea tratamentului de intretinere cu gemcitabină este o opțiune la pacienții tratați cu patru cicluri de cisplatină-gemcitabină [I, C].
- durata tratamentului, cu excepția cazului de progresie a bolii, trebuie individualizată în funcție de controlul bolii și de toxicitate [II, B].
- **tratamentul de linia a doua în cazul pacienților cu contraindicații pentru ICI:**
  - pacienților care progresează din punct de vedere clinic sau radiologic după terapia de primă linie, PS 0-2, ar trebui să li se ofere terapia de linia a doua indiferent de administrarea tratamentului de întreținere [I, A].
  - opțiuni comparabile ca terapie de linia a doua constau în pemetrexed (dacă nu este administrat în prima linie și numai în carcinomul non-squamos fără celule mici) sau docetaxel (toate histologiile), cu un profil de tolerabilitate mai favorabil pentru pemetrexed [I, B].
  - tratamentul poate fi prelungit dacă boala este controlată și toxicitatea este acceptabilă [II, B].
  - nintedanib-docetaxel este o opțiune de tratament la pacienții cu adenocarcinom care progresează după ChT anterioară [II, B].
  - ramucirumab-docetaxel este o opțiune de tratament la pacienții cu NSCLC care progresează după ChT de primă linie [I, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 1].
  - la pacienții cu carcinom avansat cu celule scuamoase și PS 0-2, care nu sunt eligibili pentru ChT, afatinib este o opțiune potențială pentru pacienții cu status EGFR necunoscut sau care prezintă mutații EGRF de tip sălbatic [I, C; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 2].

**Figura 2. Ghidurile NCCN 2023 pentru tratamentul NSCLC cu mutație BRAF V600**



## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 5 octombrie 2022, ca urmare a reevaluării beneficiului terapeutic al asocierii MEKINIST + TAFINLAR pentru indicația de la punctul 1.9, acordă un **beneficiu terapeutic scăzut** pentru terapia cu asocierea TAFINLAR (dabrafenib) și MEKINIST (trametinib) pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat cu mutație BRAF V600E, **în a doua linie de tratament și ulterioare**, după eșecul chimioterapiei și/sau imunoterapiei. Comisia de Transparență consideră că nu există o îmbunătățire a beneficiului real (ASMR) în ceea ce privește asocierea dabrafenib+trametinib în managementul pacienților cu NSCLC care prezintă mutația BRAF V600E, în a doua linie de tratament și tratamente ulterioare, după eșecul chimioterapiei și/sau imunoterapiei.

Pentru **prima linie de tratament** Comisia de Transparență a acordat un **beneficiu terapeutic insuficient** conform avizului adoptat la data de 8 ianuarie 2020, rezoluție care nu a fost modificată la reevaluarea amintită anterior.

*Locul în strategia terapeutică:* Asocierea TAFINLAR (dabrafenib) + MEKINIST (trametinib) rămâne o opțiune de linia a 2-a și ulterioare, după eșecul chimioterapiei și/sau imunoterapiei, la pacienții adulți cu NSCLC avansat și care prezintă mutația BRAF V600E.

### NICE/SMC

Ghidul de evaluare publicat la data de 14 iunie 2023 face următoarele recomandări: asocierea dabrafenib + trametinib este recomandată ca o opțiune de tratament pentru cancerul pulmonar avansat fără celule mici, pozitiv pentru mutația BRAF V600 la pacienții adulți, numai dacă:

- este utilizat ca **tratament de primă linie al cancerului în stadiu avansat și**
- sunt respectate condițiile din acordul de acces gestionat pentru asocierea dabrafenib/trametinib.

Aceste recomandări s-au făcut în baza următoarelor considerente:

- opțiunile standard de tratament pentru NSCLC avansat cu mutația BRAF V600 includ tratamentul cu pembrolizumab și chimioterapie pe bază de platină. În timpul pandemiei de COVID-19, tratamentul cu asocierea dabrafenib-trametinib a fost, de asemenea, disponibil în cadrul NHS ca tratament intermediar.

- rezultatele studiului clinic cu asocierea dabrafenib-trametinib sugerează că aceasta reduce tumorile, crește supraviețuirea generală și perioada de timp până la agravarea bolii. Însă, rezultatele sunt incerte, deoarece numărul de subiecți incluși în studiu a fost mic. Deoarece asocierea dabrafenib-trametinib nu a fost comparată direct cu niciun alt tratament, au fost evaluate mai multe surse potențiale de dovezi pentru comparatorul pembrolizumab în asociere cu chimioterapie. Dar rezultatele eficacității clinice din toate aceste surse sunt incerte.



- deoarece rezultatele eficacității clinice sunt incerte, estimările cost-eficacitate sunt, de asemenea, incerte. De asemenea, nu au existat dovezi de rentabilitate furnizate pentru tratamentul cu asocierea dabrafenib-trametinib utilizat după ce alte tratamente nu au funcționat la pacienții cu NSCLC avansat.

**Luând în considerare dovezile disponibile este posibil ca estimările cost-eficacitate să se încadreze în intervalul pe care NICE îl consideră o utilizare acceptabilă a resurselor NHS în cazul pacienților cu NSCLC avansat netratat anterior. Prin urmare, tratamentul cu asocierea dabrafenib-trametinib este recomandat pentru acest grup de pacienți.**

### SMC

Conform avizului nr. 1264/17 din 9 iunie 2017 publicat pe site-ul oficial SMC, medicamentul MEKINIST (trametinib) pentru indicația „în asociere cu dabrafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar avansat fără celule mici cu o mutație BRAF V600”, nu este recomandat pentru a fi utilizat în cadrul NHS Scotland, deoarece deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a depus o solicitare către SMC cu privire la acest produs pentru această indicație.

### IQWIG/G-BA

Concluziile rapoartelor de evaluare IQWIG nr. A17-17/28.07.2017 și A17-16/28.07.2017 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al asocierii dabrafenib-trametinib comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt următoarele:

- deoarece compania nu a prezentat date adecvate pentru evaluarea beneficiului adițional al asocierii **dabrafenib-trametinib ca tratament de primă linie** comparativ cu terapia de comparație adecvată la pacienții adulți cu NSCLC avansat cu mutație BRAF V600, un **beneficiu adițional** al asocierii dabrafenib-trametinib **nu este dovedit**.

- de asemenea, **în cazul pacienților tratați anterior** cu altă linie de tratament, **nu este dovedit un beneficiu adițional** al terapiei cu asocierea dabrafenib-trametinib comparativ cu terapia de comparație adecvată pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat, cu mutație BRAF V600.

Decizia G-BA publicată pe site-ul oficial la data de 13.11.2017 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu asocierea dabrafenib-trametinib pentru indicația „*Trametinib (Mekinist®) în asociere cu dabrafenib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar avansat, fără celule mici, cu o mutație BRAF V600*” este după cum urmează:

1) Pacienți fără tratament anterior:

- Pacienți cu ECOG 0, 1 sau 2:

Terapia de comparație adecvată (ACT):

- Cisplatină în asociere cu un agent citostatic de a treia generație (vinorelbina sau gemcitabina sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed), sau



- Carboplatină în asociere cu un medicament citostatic de generația a treia (numai pentru pacienții cu un risc crescut de reacții adverse induse de cisplatină ca parte a terapiei asociate), sau

- Carboplatină în asociere cu nab-paclitaxel

- Pacienți cu ECOG 2

– alternativă la tratamentul combinat pe bază de platină: monoterapie cu gemcitabină sau vinorelbina.

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional în comparație cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

2) Pacienți cu tratament anterior

Terapie comparativă adecvată (ACT)

a) Pentru pacienții la care este indicată terapia cu docetaxel sau pemetrexed:

– Docetaxel sau pemetrexed

Amplarea și probabilitatea beneficiului adițional în comparație cu docetaxel sau pemetrexed: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

b) Pentru pacienții la care nu este indicată terapia cu docetaxel și pemetrexed:

– Cea mai bună îngrijire de susținere (BSC)

Amplarea și probabilitatea beneficiului suplimentar în comparație cu BSC : **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

### **3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE**

Novartis Pharma Services România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentele cu DCI DABRAFENIBUM și DCI TRAMETINIBUM, pentru indicația de la punctul 1.9, sunt rambursate în total în **15 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, după cum urmează: AUSTRIA, BELGIA, BULGARIA, CEHIA, FRANȚA, GERMANIA, GRECIA, ITALIA, LUXEMBURG, MALTA, MAREA BRITANIE, OLANDA, PORTUGALIA, SLOVACIA și SLOVENIA.

### **4. COSTURILE TERAPIEI**

Comparatorul propus de Novartis pentru calculul costurilor terapiei este reprezentat de asocierea DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM, rambursată în Listă, conform protocolului terapeutic de mai jos, aprobat în baza OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 141 cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM**

***B. Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) (face obiectul unui contract cost-volum)***

***I. Indicație***





**Nivolumab în asociere cu Ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK.**

**II. Criterii de includere:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani.
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos).
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-1.
- Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatică.

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active (nivolumab, ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienți.
- Pacientă însărcinată sau care alăptează.
- Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK.
- Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică.

**IV. Tratament și mod de administrare**

**a) Doze recomandate:**

Nivolumab - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni.

Ipilimumab - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

Chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni (x 2 cicluri).

- După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab la fiecare 6 săptămâni.

- În cazul apariției unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat în monoterapie (tot 360 mg la 3 săptămâni).

**b) Durata tratamentului:**

- Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

- Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic și medicul oncolog consideră că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului.

**c) Mod de administrare:**

- **Nivolumab:** - se poate utiliza nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau nivolumab 100 mg și 40 mg, în funcție de achiziții și stocurile existente.

- este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus).

- perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.

-doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%).

-Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi și filtre pentru perfuzie diferite

- **Ipilimumab:** - poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentrații între 1 și 4 mg/ml.

- **Chimioterapia pe bază de săruri de platină - regimuri utilizate:**

-carboplatină (AUC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> urmată sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (indiferent de histologie)

-cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> urmată sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);

carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> (pentru NSCLC scuamos) (...)"

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale



corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;**"

Conform Metodologiei de evaluare, Art.23:

**„Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, **costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.”**

Luând în considerare elementele prezentate mai sus, terapia asociată nivolumab + ipilimumab rambursată pentru indicația menționată în protocolul anterior poate fi validată ca și comparator, **cu mențiunea că această asociere a fost rambursată ca primă linie de tratament pentru NSCLC metastazat. De asemenea, comparatorul propus face obiectul unui contract cost-volum pentru această indicație.**

Pentru calculul costului terapiei s-a luat în considerare schema terapeutică corespunzătoare **DCI NIVOLUMABUM** în asociere cu **DCI IPILIMUMABUM** și **2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină (carboplatină (AUC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>).**

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA (PAM) conform O.M.S. 2408/2023 actualizat, Publicat în M.Of. Nr. 82/29.01.2024 pentru comparatorul folosit pentru calculul terapiei este prezentat în continuare.

#### DCI NIVOLUMABUM

DC medicament	Concentrația	Mărimea ambalajului	PAM pe ambalaj (lei)
OPDIVO 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I X 40 MG CONC. PT. SOL. PERF.	2161,02
OPDIVO 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I X 10ML (100 MG CONC. PT. SOL. PERF.)	5451,28
<b>OPDIVO 10 mg/ml</b>	<b>10mg/ml</b>	<b>CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I X 12ML (120 MG CONC. PT. SOL. PERF.)</b>	<b>6587,95</b>

#### DCI IPILIMUMABUM

DC medicament	Concentrația	Mărimea ambalajului	PAM pe ambalaj (lei)
<b>YERVOY 5 mg/ml</b>	<b>5mg/ml</b>	<b>CUTIE CU 1FLACON DIN STICLA X 10ML CONCENTRAT PT SOL. PERF. (50MG IPILIMUMAB)</b>	<b>14380,85</b>
YERVOY 5 mg/ml	5mg/ml	CUTIE CU 1FLACON DIN STICLA X 40ML CONCENTRAT PT SOL. PERF. (200MG IPILIMUMAB)	57310,85

#### DCI PEMETREXEDUM

DC medicament	Concentrația	Mărimea ambalajului	PAM pe ambalaj (lei)
ALIMTA 500mg	500mg	CUTIE X 1 FLAC. PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	2346,86
PEMETREXED STADA 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA CU 4 ML CONC. PT. SOL. PERF. CARE CONTINE 100 MG PEMETREXED	430,52
PEMETREXED STADA 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA CU 20 ML CONC. PT. SOL. PERF. CARE CONTINE 500 MG PEMETREXED	1945,85
<b>PEMETREXED SUN 100 mg</b>	<b>100mg</b>	<b>CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA, CU CAPACITATEA DE 10 ML, CU PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.</b>	<b>171,41</b>
PEMETREXED SUN 500 mg	500mg	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA, CU CAPACITATEA DE 50 ML, CU PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	766,51
PEMETREXED SUN 1000 mg	1000mg	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA, CU CAPACITATEA DE 50 ML, CU PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	1574,08
ARMISARTE 25 mg/ml	25mg/ml	FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA DE 20 ML (500 MG/20 ML)	1702,14
ARMISARTE 25 mg/ml	25mg/ml	FLAC. DIN STICLA TRANSPARENȚA DE 34 ML (850 MG/34 ML)	3052,25
PEMETREXED DITROMETAMINA DR. REDDY'S 500 mg	500mg	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TIP I CU PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	3016,26



PEMETREXED ZENTIVA 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA INCOLORA, TIP I CU CAPACITATEA DE 20 ML X 20 ML CONC. PT. SOL. PERF.	2802,66
PEMETREXED FRESENIUS KABI 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I, INCOLORA CONTINAND 20 ML CONC. PT. SOL. PERF.	766,46
PEMETREXED SANDOZ 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I, INCOLORA CONTINAND 20 ML CONC. PT. SOL. PERF.	765,35
<b>PEMETREXED SANDOZ 25 mg/ml</b>	<b>25mg/ml</b>	<b>CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA DE TIP I, INCOLORA CONTINAND 40 ML CONC. PT. SOL. PERF.</b>	<b>1461,01</b>
PEMETREXED ACCORD 25 mg/ml	25mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA MODELATA TRANSPARENTA DE TIP I CU DOP DIN CAUCIUC BROMOBUTILIC, CU CAPSA FLIP-OFF DECULOARE MOV DESCHIS, CARE CONTINE DE 20 ML DE CONCENTRAT	766,46
PEMETREXED SEACROSS 500 mg	500mg	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA TIP I CU PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	1257,88

#### DCI CARBOPLATINUM

DC medicament	Concentrația	Mărimea ambalajului	PAM pe ambalaj (lei)
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLACON DIN STICLA INCOLORA X 15 ML CONC. PT. SOL. PERF.	129,07
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLACON DIN STICLA INCOLORA X 45 ML CONC. PT. SOL. PERF.	262,32
CARBOPLATIN TEVA 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLACON DIN STICLA INCOLORA X 60 ML CONC. PT. SOL. PERF.	380,19
CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA INCOLORA CU DOP DIN CAUCIUC FLUROTEC, SIGILAT CU CAPSA DIN AL DE CULOARE VERDE X 5 ML CONC. PT. SOL. PERF. X 50 MG CARBOPLATINA	55,95
CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA INCOLORA CU DOP DIN CAUCIUC FLUROTEC, SIGILAT CU CAPSA DIN AL DE CULOARE ALBASTRA X 15 ML CONC. PT. SOL. PERF. X 150 MG CARBOPLATINA	102,39
CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA INCOLORA CU DOP DIN CAUCIUC FLUROTEC, SIGILAT CU CAPSA DIN AL DE CULOARE ROSIE X 45 ML CONC. PT. SOL. PERF. X 450 MG CARBOPLATINA	229,91
CARBOPLATIN KABI 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA INCOLORA CU DOP DIN CAUCIUC FLUROTEC, SIGILAT CU CAPSA DIN AL DE CULOARE GALBENA X 60 ML CONC. PT. SOL. PERF. X 600 MG CARBOPLATINA	521,83
CARBOPLATINA ACCORD 10 mg/ml	10mg/ml	CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA BRUNA CU 45 ML CONC. PT. SOL. PERF. CONTINAND 450 MG CARBOPLATINA	169,73
<b>CARBOPLATINA ACCORD 10 mg/ml</b>	<b>10mg/ml</b>	<b>CUTIE CU 1 FLAC. DIN STICLA BRUNA CU 60 ML CONC. PT. SOL. PERF. CONTINAND 600 MG CARBOPLATINA</b>	<b>274,05</b>



**Conform RCP Carboplatină Accord 10 mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă: doza recomandată de carboplatină pentru pacienții adulți cărora nu li s-a administrat anterior tratament și care au funcție renală normală, adică clearance-ul creatininei  $> 60$  ml/min, este de  $400 \text{ mg/m}^2$ , administrată în doză unică, prin intermediul unei perfuzii i.v., cu durata de 15-60 minute. Alternativ, se poate utiliza formula Calvert, prezentată mai jos, pentru determinarea dozei:

$$\text{Doza (mg)} = \text{ASC țintă (mg/ml și min)} \times [\text{RFG ml/min} + 25]$$

Pentru un pacient cu clearance-ul creatininei  $= 60$  ml/min și ASC 5, doza carboplatină  $= 5 \times (60+25) = 5 \times 85 = 425$  mg.

Pentru un pacient cu clearance-ul creatininei  $= 60$  ml/min și ASC 6, doza carboplatină  $= 6 \times (60+25) = 6 \times 85 = 510$  mg

Costul pentru un ciclu tratament cu CARBOPLATINA ACCORD 10 mg/ml flacon 60 ml (600 mg)  $= 274,05$  lei

**Costul pentru 2 cicluri de tratament cu CARBOPLATINA ACCORD 10 mg/ml flacon 60 ml (600 mg) = 2 flacoane 60 ml x 274,05 lei (preț/flacon 60 ml) = 548,1 lei.**

**Conform RCP Pemetrexed Sandoz 25 mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă: la pacienții tratați pentru cancer pulmonar fără celule mici după chimioterapie anterioară, doza recomandată de pemetrexed este  $500 \text{ mg/m}^2$  (suprafață corporală), administrată ca perfuzie intravenoasă, în decurs de 10 minute, în prima zi a fiecărui ciclu de 21 zile.

Unui pacient cu greutatea de  $85,1$  kg și înălțimea de  $1,77$  m, îi corespunde o suprafață corporală  $S_c$  de  $2,024 \text{ m}^2$ , respectiv o doză de pemetrexed  $= 2,024 \times 500 = 1012$  mg (*Average height for men and women worldwide (worlddata.info)*).

Costul pentru un ciclu tratament cu PEMETREXED:  $1.461,01 + 171,41 = 1.632,42$  lei.

Costul pentru 2 cicluri de tratament cu PEMETREXED: **3.264,84 lei.**

**Conform RCP OPDIVO 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:** doza recomandată este de  $360$  mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu  $1 \text{ mg/kg}$  ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu  $360$  mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu  $1 \text{ mg/kg}$  ipilimumab la fiecare 6 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

**Cost anual tratament cu OPDIVO 10 mg/ml flacon x 12 ml (120 mg):** 3 flacoane x  $6.587,95$  (preț/flacon 12 ml) x 17 administrări = **335.985,45 lei.**

**Conform RCP YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă:** doza recomandată este de  $1 \text{ mg/kg}$  ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni în asociere cu  $360$  mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni și chimioterapie pe bază de săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni. După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu  $1 \text{ mg/kg}$





ipilimumab la fiecare 6 săptămâni în asociere cu 360 mg nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni. Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.

Doza **YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă** pentru un pacient cu greutatea de 85,1 kg = 85,1 mg. Cost anual tratament cu **YERVOY 5 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă flacon 10 ml (50 mg)** pentru un pacient cu greutatea de 85,1 kg: 2 flacoane 10 ml x 14380,85 lei x 8 administrări = **230.093,6** lei.

**Cost anual pentru întreaga schemă terapeutică a comparatorului:** = 548,1 + 3264,84 + 335.985,45 + 230.093,6 = **569.891,99 lei.**

Calcul cost anual terapie Mekinist+Tafinlar

**Conform RCP MEKINIST:** doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.

**Cost anual cu doza maximă/zi de Mekinist 2 mg comprimate filmate:** 613,59 x 365 = 223.960,35 lei.

**Cost anual cu doza maxima 300 mg/zi de Tafinlar 75 mg capsule:** 4 x 200,77 x 365 = 293.124,20 lei

**Cost anual asociere Mekinist+Tafinlar: 517.084,55 lei.**

**Impactul bugetar** al costului anual al terapiei TAFINLAR+ MEKINIST vs NIVOLUMABUM + IPILIMUMABUM + CARBOPLATINUM + PEMETREXEDUM este de **-9,27 %**.

**În concluzie terapia cu asocierea** Mekinist/Tafinlar generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, **respectiv un impact bugetar negativ.**

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Conform deciziilor de evaluare HTA internaționale prezentate la Cap.II, terapia asociată MEKINIST+TAFINLAR a fost rambursată atât ca primă linie, cât și ca linia a 2-a și ulterioare de tratament al NSCLC avansat cu mutație BRAF V600.

DETM reamintește faptul că, comparatorul propus de solicitant este **rambursat în România ca terapie de primă linie** în tratamentul NSCLC metastazat.

Ca urmare, punctajul va fi acordat luând în considerare grupul populațional reprezentat de pacienții adulți cu NSCLC avansat cu mutația BRAF V600, pentru care asocierea dabrafenib + trametinib reprezintă **tratament de primă linie.**





**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 3 - insuficient din partea HAS	0
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România</b>	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
<b>Total punctaj</b>	<b>70</b>

## 6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentele cu DCI DABRAFENIBUM, DC Tafinlar 50 mg capsule; DC Tafinlar 75 mg capsule și respectiv, DCI TRAMETINIBUM, DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; DC Mekinist 2 mg comprimate filmate, pentru indicațiile:

„Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600” și

„Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600”,

întruneșc punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3: Programul național de oncologie.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentele cu DCI DABRAFENIBUM, DC Tafinlar 50 mg capsule; DC Tafinlar 75 mg capsule și respectiv, DCI TRAMETINIBUM, DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; DC Mekinist 2 mg comprimate filmate, pentru indicațiile terapeutice:

**„Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600” și**

**„Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600”,**

cu mențiunea că asocierea dabrafenib + trametinib reprezintă o terapie de primă linie pentru această populație de pacienți.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Mekinist (*Mekinist, INN-trametinib (europa.eu)*)
2. RCP Tafinlar (*Tafinlar, INN-dabrafenib (europa.eu)*)
3. RCP Opdivo (*Opdivo, nivolumab (europa.eu)*)
4. RCP Yervoy (*Yervoy, ipilimumab (europa.eu)*)
5. RCP Carboplatină (*RCP\_14981\_13.04.23.pdf (anm.ro)*)
6. RCP Pemetrexed (*RCP\_13452\_18.09.20.docx (anm.ro)*)
7. ESMO (*Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*; ([annalsofoncology.org](https://annalsofoncology.org)))
8. ESMO (*Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*; ([annalsofoncology.org](https://annalsofoncology.org)))
9. NCCN (<https://www.nccn.org/>)
10. HAS (*TAFINLAR 50 et 75 mg, MEKINIST 0,5 et 2 mg (has-sante.fr)*)
11. NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta898/chapter/1-Recommendations>)
12. IQWiG (*A17-17 - Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (q-ba.de)*)
13. Globocan (*Cancer Today (iarc.fr)*)
14. EPAR (*h2643 - WS-0996 - Assessment Report (europa.eu)*)
15. AVIZ SMC (*trametinib mekinist non submission final june 2017 for website.pdf (scottishmedicines.org.uk)*)
16. DECIZIE G-BA 13.11.2017 (*Beschluss (q-ba.de)*)

Report finalizat in data de: 19.02.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu