



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: ENCORAFENIBUM

INDICAȚIE: în combinație cu cetuximab, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică

Data depunerii dosarului

06.12.2023

Numărul dosarului

38204

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Encorafenibum
1.2. DC: Braftovi 75 mg capsule
1.3 Cod ATC: L01EC03
1.4 Data reînnoirii APP: 23 iunie 2023
1.5. Deținătorul de APP: Pierre Fabre Medicament - Franța
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
Concentrație	75 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al/PET/ hârtie cu 42 x 1 de capsule (doze unitare)

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408.2023 actualizat, cu ultima completare din data de 04.03.2024

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	5497,07 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)	130,88 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

Encorafenib, este indicat: în combinație cu cetuximab, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică.

Doze și mod de administrare

Doza recomandată de encorafenib este de 300 mg (patru capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu cetuximab.

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib. Pentru informații privind dozele și modificările recomandate ale dozei de cetuximab, vezi pct. 4.2 din RCP pentru cetuximab. Recomandările privind reducerea dozei de encorafenib sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificările dozei recomandate de encorafenib utilizat în combinație cu cetuximab în tratamentul CRC

Nivelul dozei	Doza de encorafenib utilizat în combinație cu cetuximab
Doza inițială	Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	Două capsule de 75 mg (150 mg) o dată pe zi

Dacă tratamentul cu encorafenib este oprit definitiv, atunci tratamentul cu cetuximab trebuie oprit.

Dacă tratamentul cu cetuximab este oprit definitiv, atunci tratamentul cu encorafenib trebuie oprit.

Modificările dozei în caz de reacții adverse sunt indicate mai jos și în Tabelele 3 și 4.

Tabelul 3: Modificările dozei recomandate de encorafenib când este utilizat în combinație cu (...) cu cetuximab pentru anumite reacții adverse

Severitatea reacției adverse	Encorafenib
<i>Reacții cutanate</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă erupția cutanată tranzitorie se agravează sau nu se ameliorează în interval de 2 săptămâni cu tratament, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1, apoi reluat la aceeași doză.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză, în cazul unei prime apariții, sau la doză redusă, dacă este vorba despre o reacție recurentă de grad 3.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv
<i>Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval de 2 săptămâni în ciuda tratamentului suportiv, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză sau la doză redusă.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic, iar starea pacientului trebuie reevaluată săptămânal. Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la aceeași doză sau la doză redusă atunci când se atinge ameliorarea la gradul 0 sau 1.
<i>Uveită, inclusiv irită și iridociclită</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 1-3 	Dacă uveita de gradul 1 sau 2 nu răspunde la tratamentul ocular specific (de exemplu, tratament topic) sau în cazul uveitei de gradul 3, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și monitorizarea oftalmologică trebuie repetată în termen de 2 săptămâni. • Dacă uveita este de gradul 1 și se ameliorează la gradul 0, tratamentul trebuie reluat la aceeași doză. • Dacă uveita este de gradul 2 sau 3 și se ameliorează la gradul 0 sau 1, tratamentul trebuie reluat



	<p>la doză redusă.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu are loc nicio ameliorare în termen de 6 săptămâni, monitorizarea oftalmologică trebuie repetată și tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv
<ul style="list-style-type: none"> • Gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv și monitorizarea oftalmologică trebuie efectuată în scop de urmărire.
<i>Prelungire a intervalului QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms, modificare ≤ 60 ms față de valoarea anterioară tratamentului 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt. Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la doză redusă atunci când QTcF ≤ 500 ms. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit în cazul a mai mult de o recurență.
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms, modificare de > 60 ms față de valorile anterioare tratamentului 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<i>Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Gradul 2 (aspartat aminotransferază (AST) sau alanin aminotransferază (ALT) >3x – ≤ 5x limita superioară a valorilor normale [LSN]) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval 4 săptămâni, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale/anterioare tratamentului, apoi reluat la aceeași doză.
<ul style="list-style-type: none"> • Prima apariție, gradul 3 (AST sau ALT >5x LSN și bilirubinemie >2x LSN) 	<p>Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. • Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> • Prima apariție, gradul 4 (AST sau ALT >20 LSN) 	<p>Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> • În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. • Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv. <p>Ca alternativă, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Recurență, gradul 3 (AST sau ALT >5x LSN și bilirubinemie >2x LSN) 	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurență, gradul 4 (AST sau ALT >20 LSN) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.

^a Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE), versiunea 4.03

Tabelul 4: Modificările dozei recomandate de encorafenib când este utilizat în combinație (...) cu cetuximab pentru alte reacții adverse

Severitatea reacției adverse	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2 Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la nivelurile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție a oricărei reacții adverse de gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la nivelurile inițiale, trebuie reluat tratamentul la doză redusă. Dacă are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv. Ca alternativă, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 3 	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până ce pacientul nu mai obține niciun beneficiu sau până la apariția de toxicități inacceptabile.

Doze omise

În caz de omitere a unei doze de encorafenib, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.

Vărsături

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

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

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

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă pot prezenta o expunere sporită la encorafenib. Administrarea de encorafenib trebuie efectuată cu precauție, la o doză de 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Nu se poate face nicio recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; acest fapt a fost determinat pe baza unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație. Nu există date clinice pentru encorafenib la pacienții cu insuficiență renală severă. Prin urmare, necesitatea unei potențiale ajustări a dozei nu poate fi stabilită. Encorafenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Mod de administrare

Braftovi este indicat pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente. Administrarea concomitentă de encorafenib și suc de grepfrut trebuie evitată.

PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Braftovi a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Encorafenibum și indicația terapeutică: „Encorafenib, este indicat: în combinație cu cetuximab, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică,, prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

2. GENERALITĂȚI DESPRE CANCERUL COLORECTAL

La nivel global, cancerul colorectal reprezintă în ordinea frecvenței, a 4-a cauză de cancer din întreaga lume, cu aproximativ 1,3 milioane de cazuri noi și peste 550,000 de decese, conform informațiilor publicate pe site-ul GLOBOCAN (2018).

Situația la nivel european și național. privind cancerul cu localizare colorectală este prezentată succint în Legea nr. 293 din data de 3 noiembrie 2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului. În cele ce urmează sunt redată câteva aspecte din Legea amintită.

„1. La nivel european, conform International Agency for Research on Cancer (IARC) și European Cancer Information System (ECIS), în anul 2020 s-au înregistrat următoarele:

- incidența: 507.044 de noi cazuri diagnosticate (325.335 cancer de colon și 181.709 cancer rectal), care reprezintă 12,9% din totalul cazurilor noi de cancer;
- mortalitate: 240.797 de decese (158.724 cancer de colon și 82.073 cancer rectal), care reprezintă 12,6% din totalul deceselor prin cancer în Europa;
- este al 3-lea cel mai frecvent cancer la bărbați și al 2-lea ca frecvență la femei;
- rata de supraviețuire este de 60%, probabilitatea de supraviețuire crește la 85% în cazul în care acest tip de cancer este tratat în centre specializate;
- 55% din cazurile noi de cancer ar putea fi prevenite prin ajustarea stilului de viață;
- 55% din pacienți sunt diagnosticați în stadiile 3 și 4;
- costurile cancerului colorectal:

- ◆ ○ costuri totale: aproximativ 19 miliarde EUR;

- ◆ ○ cancerul de colon - 12,2 miliarde EUR (6,4 costuri directe și 5,8 indirecte); cancerul rectal - 6,8 miliarde EUR (3,4 costuri directe și 3,4 indirecte);
- ◆ ○ costurile medicației pentru cancerul colorectal reprezintă aproximativ 25% din costurile directe;
- ◆ ○ conform studiului IHE The Costs of cancers of the digestive system (2020), comisionat de Digestive Cancers Europe, România cheltuie pentru tratamentul unui pacient cu cancer de colon 10 EUR/cap de locuitor (costurile sunt ajustate prin PPP = Purchasing Power Parity) și pentru tratamentul unui cancer rectal, aproximativ 5 EUR/cap de locuitor; aceste cheltuieli plasează România pe ultimele locuri pentru cheltuielile cu cele 2 patologii în Europa, ceea ce se reflectă și în indicatorii epidemiologici și de supraviețuire din țara noastră.
- ◆ În Europa de Est, la pacienții cu vârste cuprinse între 50 și 79 ani, 30% din cancerurile colorectale au fost diagnosticate în stadiul IV. Conform studiului EURO CARE, supraviețuirea la 3 ani în stadiul IV este de 16%.

2. La nivel național:

- **cancerul colorectal (CCR) reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate**, această patologie fiind la ora actuală (2022) a **doua cauză de mortalitate neoplazică în România**, după cancerul pulmonar. Riscul apariției este diferențiat la femei și bărbați (raport B/F = 1,5/1). În România, cancerul colorectal ocupă locul al doilea ca incidență la femei și locul trei la bărbați (Sursa: GLOBOCAN 2020), iar ca mortalitate ocupă locul al doilea la ambele sexe. Anual, în România mor peste 6.000 de adulți din cauza cancerului colorectal.
- **riscul de cancer colorectal crește cu vârsta**, cea mai afectată grupă de vârstă fiind cea de la 60 la 79 ani. De asemenea, în România se constată o proporție mai mare în mediul urban față de cel rural (incidența între 2015-2019 a fost de 1,4-1,5 ori mai mare în mediul urban).
- conform Roadmapului pentru cancerul colorectal publicat de Digestive Cancer Europe în anul 2019, ultimele date disponibile pentru România sunt la nivelul anului 2014 și indică o supraviețuire la 5 ani sub 60%, față de Elveția, Belgia și Norvegia, unde supraviețuirea la 5 ani se apropie de 70%.
- **județele cu cele mai mari incidențe sunt: Hunedoara, Alba, Sibiu, Vâlcea, Neamț, Iași, Covasna, Galați, Giurgiu.** Numărul mediu al pacienților spitalizați anual (2015-2019) a fost de 20.700 pentru o medie de 114.000 de episoade de spitalizare.
- **tumora de cec a fost dominantă în episoadele de spitalizare din cauza cancerului colorectal (57,1% din cazuri), urmată de cea de rect (31,9% cazuri).**
- **rata de mortalitate în 2019 prin cancer colorectal a fost de 40,3 decese la 100.000 de adulți.**
- **media anilor de viață pierduți prematur (YLL = Years of Life Lost) prin cancer colorectal în 2019 a fost de 509,4/100.000 de locuitori (77.971 YLL).** În mediul urban s-au pierdut prematur de 1,23 ori mai mulți ani de viață decât în cel rural. Județele cu cei mai mulți ani de viață pierduți prematur sunt: Bihor, Hunedoara, Mehedinți, Giurgiu, Harghita, Vaslui, Galați, Brăila și Tulcea.
- **majoritatea pacienților cu cancer colorectal sunt diagnosticați la vârste mai mari de 50 ani.**
- **deteția precoce și screeningul cresc substanțial șansele de tratament și de supraviețuire.** Peste o treime din decesele prin cancer colorectal ar putea fi evitate printr-un program riguros respectat de screening adresat persoanelor care prezintă risc crescut de cancer. Prin caracteristicile sale, CCR este o patologie care poate fi prevenită prin screeningul și supravegherea persoanelor asimptomatice.
- **Screeningul CCR se poate face prin următoarele metode:**
 - administrarea testelor de depistare a sângerărilor oculte din scaun;
 - rectosigmoidoscopia asociată cu prima metodă;



- irigoscopia cu dublu contrast (rar utilizată);
- colonoscopia totală (metoda esențială de diagnostic, dar costisitoare);
- colonoscopia virtuală, utilizată în situații particulare;
- administrarea capsulei endoscopice (metoda mai ușor acceptată de către pacienți, dar cu costuri crescute și rata mică de detecție pentru polipii mici și fără posibilitatea de excizie sau biopsie);
- efectuarea testelor genetice în cazul rudelor pacienților care suferă de anumite sindroame genetice cu risc crescut pentru apariția cancerului colorectal.

În prezent nu există în țară un program național de screening al CCR, care să fie reglementat legal, printr-un act normativ sau Plan național de prevenție și să aibă finanțare corespunzătoare și sustenabilă.

Având în vedere Directiva UE privind screeningul cancerului colorectal, în România au fost inițiate programele ROCCAS și ROCCAS II care au început în decembrie 2018, respectiv decembrie 2019 și care au ca obiectiv screeningul organizat în regiuni-pilot pentru populația cuprinsă între 50 și 74 de ani. Au fost nominalizate, după criterii bine definite, următoarele centre de screening: Institutul Clinic Fundeni, Spitalul Clinic de Urgență Militar Central, Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța, Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova și UMF Craiova, fiecare dintre acestea având arondate județe aferente cu o țintă de 50.000 de persoane (total 200.000). Populația supusă screeningului va primi teste imunologice pentru detecția hemoragiilor fecale în scaun, iar cei pozitivi vor fi supuși colonoscopiei.

Dintre aceștia, unii vor fi cu polipi, care se excizează endoscopic, iar alții cu cancer colorectal. Testele FIT vor fi înmânate populației-țintă, după chestionar și educație sanitară, de către medicii de familie. Deoarece unul dintre criteriile de eligibilitate ale proiectului finanțat de UE este ca peste 50% din populație să fie din zone defavorizate (rurale, comunități de romi) au fost implicate ONG-uri (de exemplu, SASTIPEN și Renașterea pentru Sud Muntenia). Proiectul se desfășoară până la sfârșitul anului 2023 și de succesul lui depinde extinderea în alte județe, respectiv regiuni, și apoi la nivelul întregii țări.

Proiectul de screening organizat în centre-pilot, așa cum a fost prezentat pe scurt, are la bază experți gastroenterologi și endoscopiști din toată țara, din conducerile celor două societăți SRED (Societatea Română de Endoscopie Digestivă) și SRGH (Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie) care se ocupă de educația medicilor de familie și a endoscopiștilor pentru colonoscoopiile de screening.

Registrul de cancer colorectal, care include în afara datelor demografice înregistrări legate de diagnostic etc., face parte integrantă din proiectele ROCCAS.

Experții europeni implicați în proiectul ROCCAS au subliniat faptul că de la debutul proiectelor de acest gen până la primele rezultate pozitive trec aproximativ 10 ani.

Programul de screening al cancerului colorectal (profilaxie) trebuie disociat ca plan financiar de cel de management (diagnostic, tratament, urmărire) al cancerului colorectal, deoarece sunt programe diferite foarte complexe, deși sunt conectate.

Conform documentului Institutului Național de Cancer din Franța (Cancerul colorectal - de la diagnostic până la follow-up), <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs>,
 riscul de a face un cancer colorectal se poate stratifica astfel:

Nivel de risc	Categorie de populație
Risc moderat (80% din CCR)	Femei și bărbați > 50 ani, asimptomatici
Risc crescut (15 - 20% din CCR)	- Antecedente personale de adenom sau CCR - Antecedente familiale de CCR sau adenom > 1 cm la rudele de gradul 1 înaintea vârstei de 65 ani - Patologie intestinală inflamatorie cronică (boala Crohn, rectocolită hemoragică)
Risc foarte crescut (1 - 3% din CCR)	- Predispoziție ereditară: polipoză adenomatoasă familială; sindrom Lynch

O strategie de screening viabilă trebuie să țină cont de această stratificare pentru a propune metoda de diagnostic cea mai adaptată și de asemenea de povara bolii în funcție de județul de domiciliu.

Recomandări și ghiduri europene

Este cunoscut și demonstrat științific faptul că un mod de viață sănătos, cu evitarea factorilor de risc (obezitatea, lipsa activității fizice, fumatul, consumul de alcool și unii factori alimentari), poate preveni cel puțin o treime din cancere, depistarea precoce și tratamentul curativ pot evita decesul prin cancer la încă o treime din bolnavi, iar tratamentul durerii și cel paliativ corect pot crește durata supraviețuirilor și calitatea vieții pentru o altă treime de bolnavi de cancer incurabili.

Controlul cancerului include orice activitate care contribuie la reducerea morbidității sau a mortalității prin cancer. Un program național complex de control al cancerului evaluează diferitele căi de control al bolii și le implementează pe acelea cu cel mai redus raport între costuri și beneficii, pentru cea mai mare parte a populației.

Consiliul Uniunii Europene recomandă screeningul doar în condițiile în care acesta este organizat pe baze populaționale și calitatea este asigurată în fiecare etapă a procesului de screening, incluzând informarea și invitarea populației-țintă, diagnosticarea leziunilor detectate prin screening, urmărirea și managementul leziunilor depistate. Calitatea screeningului populațional este direct dependentă de integrarea cu registrele de cancer. Ținând cont de capacitatea limitată a sistemelor de asigurare a calității și de nevoia de a integra înregistrarea efectivă a cancerului este recomandabil să se inițieze pilotarea screeningului pentru cancerul colorectal.

În prezent, în Europa, nu există un consens privind modalitatea de screening pentru cancerul colorectal, deși în ultimii ani s-au implementat programe regionale sau naționale pentru screening. Astfel, ca modalități principale de screening se folosesc FIT (test imunologic de depistare a hemoragiilor oculte în scaun), colonoscopia sau FIT combinat cu colonoscopia sau sigmoidoscopia.

De asemenea, nu există un consens referitor la grupele de vârstă țintă pentru aceste programe de screening. În țări precum Germania și Polonia acestea sunt între 50 și 65 de ani, în Franța, Ungaria, Italia, Slovacia și Scoția între 50 și 70/75 de ani, în Albania, Austria, Bulgaria, Cehia, Luxemburg după vârsta de 40/50 de ani, fără limită de vârstă superioară, iar în țări precum Finlanda și Anglia între 60 și 69 de ani.

Directiva Consiliului Uniunii Europene din 2 decembrie 2003, privind screeningul pentru cancer (2003/878/CE), recomandă ca metodă primară de screening pentru cancerul colorectal FIT la ambele sexe, la grupele de vârstă între 50 și 74 de ani.

Pe de altă parte, testarea genetică în cancerul colorectal aduce perspectiva diagnosticului molecular cu stabilirea riscului individual în familiile în care s-au identificat cazuri de sindroame genetice care predispun la cancer colorectal (de exemplu, polipoza adenomatoasă familială, sindrom Lynch) și accesul la terapii personalizate, în cazul cancerului colorectal avansat, metastatic.

(...)

Testarea moleculară pentru accesul la terapii personalizate, în cazul cancerului colorectal avansat, metastatic prin IHC sau NGS sau FISH

Mutațiile KRAS și NRAS

RAS este o familie de gene care include HRAS, NRAS și KRAS. Unele tumori colorectale conțin mutații somatice la nivelul genelor NRAS sau KRAS ce conduc la activarea proteinelor corespunzătoare și promovarea proliferării celulare.

Mutațiile BRAF

Mutațiile BRAF, cea mai frecventă fiind V600E, sunt asociate cu proliferarea exagerată și metastazarea cancerului colorectal și reprezintă o țintă terapeutică specifică.

Testarea genetică KRAS/NRAS și BRAF este recomandată la toți subiecții cu cancer colorectal metastatic.

Testarea instabilității microsatelitare prin IHC pentru MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 sau prin PCR-RT/NGS pentru cei cinci microsateliți (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) necesar tratamentului imunologic.

HER2

Supraexpresia HER2 este întâlnită în 2 - 5% din tumorile colorectale și este recomandată testarea ei în cazul tumorilor RAS sau BRAF wildtype, întrucât poate conduce la terapii antitumorale țintite.

Fuziunile NTRK

Testarea individuală pentru identificarea fuziunilor NTRK este indicată la pacienții care nu prezintă mutații la nivelul KRAS, NRAS, BRAF și MSI-H,,.

În Legea nr. 293 din **2022**, se menționează că **stadiul actual** în ceea ce privește:

- mortalitatea pacienților cu cancer colorectal, este de „aproximativ 6.200 de pacienți/an (GLOBOCAN 2020 - 4.300 de decese/an și 7.885 de cazuri noi/an și prevalența pe 5 ani aproximativ 20.000 de cazuri),,
- stadializarea: „aproximativ 30% dintre cazuri sunt diagnosticate în stadiul IV,,

- programul național de screening: „nu există un program național, există două proiecte-pilot ROCCAS și ROCCAS II care au început în decembrie 2018, respectiv decembrie 2019, având ca punct de plecare Institutul Clinic Fundeni.,,
- testarea genetică, decontarea acestor testări în situații clar stabilite: „nu există un program și niciun protocol de testare genetică/testare comprehensivă genomică la nivel național pentru biomarkerii validați pentru diagnosticul de precizie al cancerului colorectal. Testarea, când se realizează, se face pe baza voucherelor companiilor farmaceutice, corelate cu prescrierea medicamentelor din portofoliu. Consecința este că testarea nu este reflexă și nu toți pacienții sunt testați, conform ghidurilor internaționale, înainte de a se iniția terapia.,,
- monitorizarea pacientului cu cancer colorectal: „în prezent, în timpul tratamentului oncologic evaluările imagistice se fac la 6 luni. Radioterapia se poate face cu următoarele scopuri: curativ sau paliativ. Radioterapia paliativă a metastazelor (cerebrale, hepatice, pulmonare) crește calitatea vieții pacienților. Pe de altă parte, în boala oligometastatică, radioterapia stereotactică (SBRT - stereotactic body radiotherapy) a metastazelor pulmonare și hepatice, pentru cazuri selecționate de pacienți, poate aduce beneficiu de control local și supraviețuire globală atunci când se asociază tratamentul sistemic. SBRT este o alternativă pentru chirurgia metastazelor, la pacienții cu contraindicații medicale pentru chirurgie sau care refuză intervenția operatorie.,,
- centrele acreditate pentru abordul minim invaziv, rezecții complexe, tratamentul carcinomatozei peritoneale, metastazelor hepatice, pulmonare și extrahepatice:
 1. Lipsa unor centre acreditate pentru tratamentul integrat al CCR
„Pacienții care necesită rezecții pentru boală avansată locoregional sau recidivată ce necesită rezecții multiviscerale sau peste - TME trebuie îndrumați către centre de referință, care pot lua în discuție exenterațiile pelvine extinse, tratamentul chirurgical al metastazelor hepatice, al carcinomatozei peritoneale și al altor metastaze extrahepatice operabile.,,
 2. Lipsa unor centre acreditate pentru tratamentul metastazelor pulmonare
 3. Rată foarte mică de implementare a chirurgiei minim invazive: „Rezecția chirurgicală laparoscopică, chirurgia minim invazivă și chirurgia robotică sau chirurgia robotică asistată laparoscopic trebuie oferite pacienților, la nivel național, până la proporția de 60% din toate rezecțiile pe parcursul următorilor 4 - 5 ani. Abordul laparoscopic, chirurgia minim invazivă și chirurgia robotică sau chirurgia robotică asistată laparoscopic ar trebui finanțate printr-o acțiune prioritară, având în vedere costurile necesare pentru tehnologia de înaltă performanță (aproximativ 5.000 de euro/procedură chirurgicală) aparent mari, dar care vor aduce o economie la bugetul FNUASS, precum și la cel de stat.
În SUA, costurile aduc o economie de 7.500 de dolari/procedură laparoscopică, iar în Marea Britanie de aproximativ 2.200 de lire sterline. Între anii 2006 - 2021, prin creșterea ratei de implementare a laparoscopiei au fost realizate economii de aproximativ 30 de milioane de euro.,,

3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Encorafenib în combinație cu cetuximab a fost evaluat într-un studiu deschis, randomizat, cu braț de control activ, desfășurat în mai multe centre (studiul cu protocol ARRAY 818-302 BEACON CRC).

Pacienții eligibili au avut diagnostic de cancer colorectal metastazat cu mutație BRAF V600E care evoluase după 1 sau 2 tratamente anterioare. Pacienții înscriși au fost eligibili pentru a primi cetuximab conform RCP aprobat

cu privire la starea RAS a tumorii. A fost interzisă utilizarea anterioară a inhibitorilor RAF, a inhibitorilor MEK sau a inhibitorilor EGFR.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), utilizarea anterioară de irinotecan și cetuximab.

A fost randomizat un număr de 665 de pacienți (1:1:1) pentru a primi:

- doză zilnică de encorafenib 300 mg administrat oral, în asociere cu cetuximab în doza conformă cu RCP aprobat (n=220) *sau*
- doză zilnică de encorafenib 300 mg administrat oral, în asociere cu binimetinib 45 mg administrat oral, de două ori pe zi și cetuximab în doza conformă cu RCP aprobat (n=224) *sau*
- Control (irinotecan cu cetuximab sau irinotecan/5-fluorouracil/acid folic (FOLFIRI) cu cetuximab, n = 221).

Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Indicatorii rezultatelor de eficacitate au fost supraviețuirea generală (SG) și rata de răspuns general (RTR), care au fost evaluate de către un comitet independent central de analiză în orb (BIRC), care a comparat encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab cu grupul Control. Alte metode de măsurare a rezultatului pentru eficacitate sunt prezentate succint în tabelul de mai jos.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 61 de ani (intervalul 26-91), 47 % au fost bărbați și 83 % au fost de rasă albă. 51 % dintre pacienți au avut statutul de performanță ECOG 0, iar 51 % primiseră anterior irinotecan. 46,8 % dintre pacienți aveau cel puțin 3 organe cu prezență tumorală în momentul inițial. Durata mediană a expunerii a fost de 3,2 luni la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab și de 1,4 luni la pacienții tratați cu irinotecan/cetuximab sau cu FOLFIRI/cetuximab (grupul de Control). La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, mediana intensității relative a dozei (IRD) a fost de 98 % pentru encorafenib și 93,5 % pentru cetuximab. În grupul de Control, IRD mediană a fost de 85,4 % pentru cetuximab, 75,7 % pentru irinotecan, iar în subgrupa de pacienți care au primit acid folic și 5-FU, IRD mediană a fost de 75,2 % și respectiv, 75 %.

Encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic a ST, RTR și SFP în comparație cu grupul de Control. Rezultatele de eficacitate sunt sumarizate în tabelul următor precum și în figurile următoare. Rezultatele de eficacitate bazate pe evaluarea investigatorilor au corespuns evaluării centralizate independente.

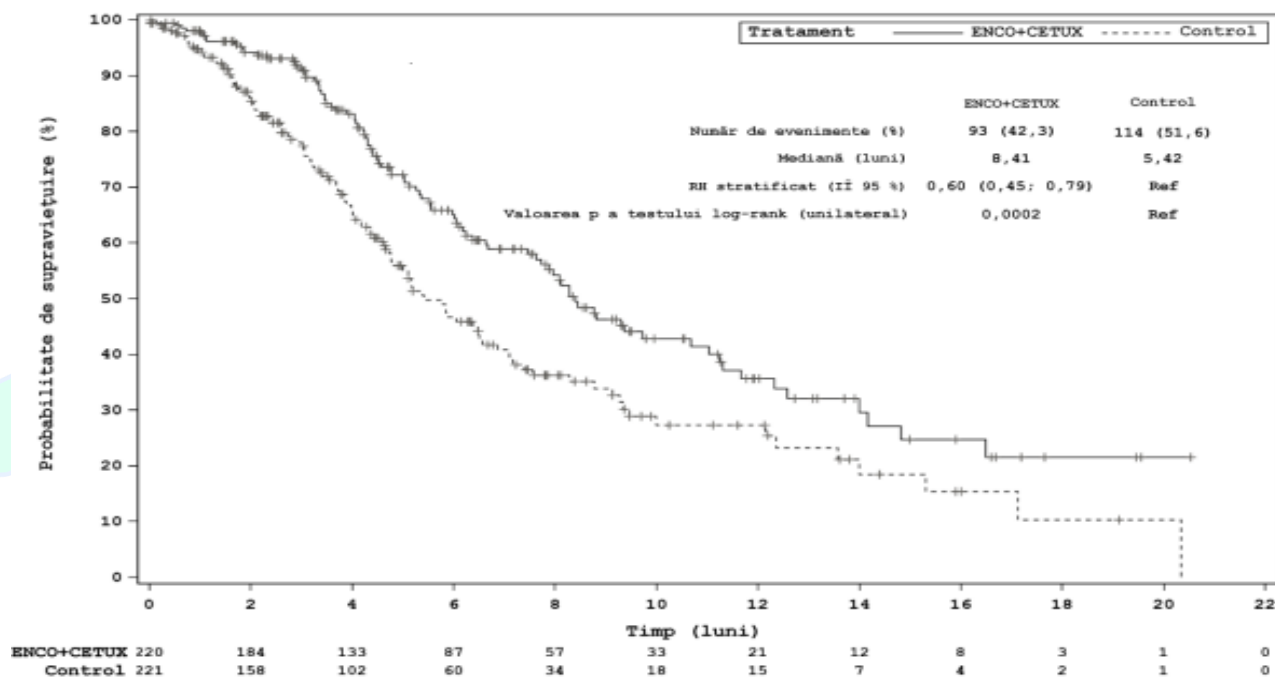
Rezultate de eficacitate din studiul ARRAY-818-302

	Encorafenib cu cetuximab	Irinotecan cu cetuximab sau FOLFIRI cu cetuximab (Control)
Data-limită a colectării datelor: 11 februarie 2019 (Analiza primară)		
SG		
Număr de pacienți^a	220	221
Număr de evenimente (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediană, luni (Î 95 %)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
RR (Î 95 %)^{b,c} (comparativ cu grupul de Control)	0,60 (0,41-0,88)	
Valoarea p^{b,c}	0,0002	
Durata mediană a perioadei de urmărire, luni (Î 95 %)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
RTR (conform BIRC)		

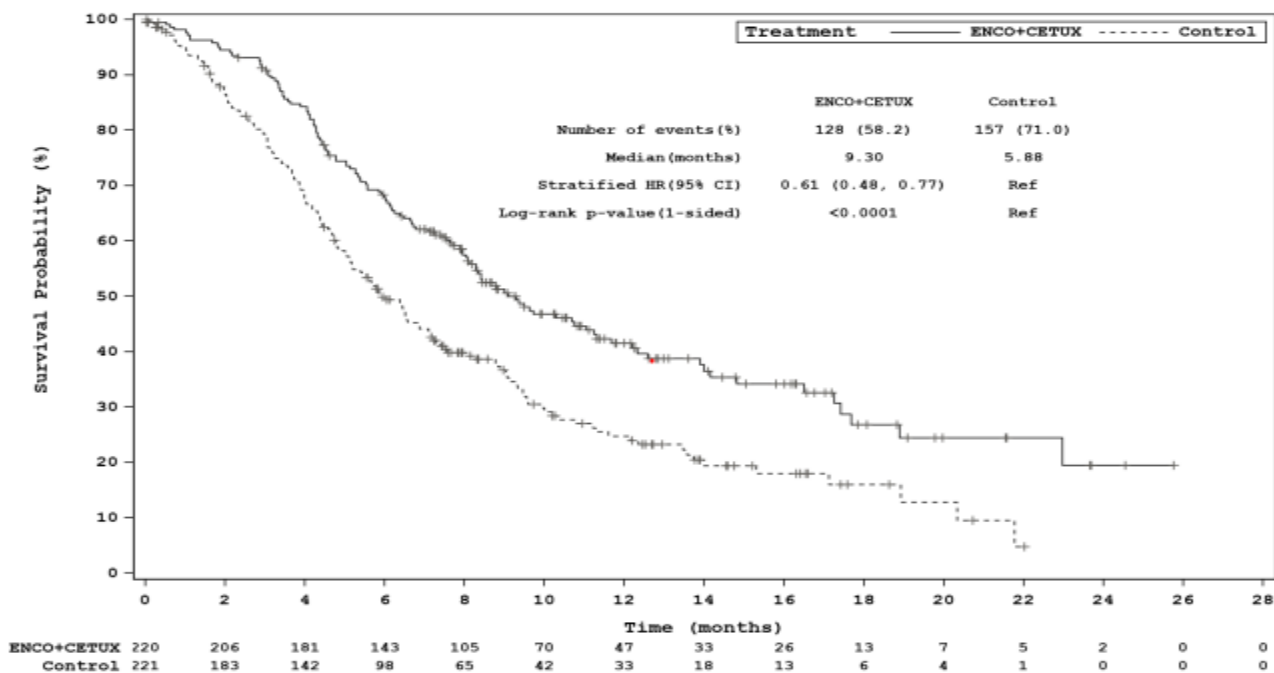
Număr de pacienți^e	113	107
RTR n (%) (ÎI 95 %)f	23 (20,4) (13,4;29,0)	2(1,9) 3 (0,2; 6,6)
Valoarea p^{b,d,g}	< 0,0001	
RC, n (%)	6 (5,3)	0
RP, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
BS, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
RCB, n (%) (ÎI 95 %)f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
SFP (conform BIRC)		
Număr de pacienți^a	220	221
Număr de evenimente (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
SFP medie, luni	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
RR (ÎI 95 %)b,c Valoarea p^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Analiză actualizată, data-limită a colectării datelor: 15 august 2019		
SG		
Număr de pacienți^a	220	221
Număr de evenimente (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediană, luni (ÎI 95 %)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
RR (ÎI 95 %)b (comparativ cu grupul de Control) Valoarea p^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Durata mediană a perioadei de urmărire, luni (ÎI 95 %)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
RTR (conform BIRC)		
Număr de pacienți^a	220	221
RTR n (%) (ÎI 95 %)f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Valoarea p^{b,d,g,h}	< 0,0001	
RC, n (%)	7 (3,2)	0
RP, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
BS, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
RCB, n (%) (ÎI 95 %)f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
SFP (conform BIRC)		
Număr de pacienți^a	220	221
Număr de evenimente (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
SFP medie, luni (ÎI 95 %)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
RR (ÎI 95 %)b Valoarea p^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; RR = raport de risc; RTR = rata de răspuns general; SG = supraviețuire generală; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă; RCB = rata de control al bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP; Non-RC/Non-BP se aplică numai pacienților cu o boală nemăsurabilă care nu au atins RC sau nu au avut BP). a Randomizat de fază 3, set complet de analize b Stratificat pe baza statutului de performanță a ECOG, sursei cetuximab, și a utilizării anterioare a irinotecan la randomizare c ÎI repetat derivat folosind limitele Lan DeMets O'Brien-Fleming asociate cu fracția de informații observată la analiza intermediară d Unilateral e Printre primii 331 de pacienți randomizați f Metoda Clopper-Pearson g Test Cochran Mantel-Haenszel h Valoarea p nominală

Studiul ARRAY-818-302: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale
(data-limită a colectării datelor: 11 februarie 2019)



Studiul ARRAY-818-302: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale
(data-limită a colectării datelor: 15 august 2019)





În cadrul analizei de siguranță pentru studiul de fază III (ARRAY-818-302) pentru evaluarea siguranței în tratamentul cancerului colorectal, incidența aparițiilor noi de prelungire a intervalului QTcF > 500 ms a fost de 3,2 % (7/216) și o prelungire a intervalului QTcF > 60 ms în comparație cu 31 valorile anterioare tratamentului a fost observată la 8,8 % (19/216) dintre pacienții din grupul tratat cu encorafenib + cetuximab.

Profilul de siguranță

Neoplasme maligne cutanate

La pacienții tratați cu encorafenib în asociere 300 mg cu cetuximab, carcinomul cu celule scuamoase cutanate (CCSC), inclusiv keratoacantom, a fost observat la 1,4 % (3/216) dintre pacienți. Timpul median până la debutul primului eveniment de CCSC (de toate gradele) a fost de 0,5, 0,6 și 3,6 luni pentru acești 3 pacienți.

Melanom primar nou diagnosticat

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, evenimentele de melanom primar nou diagnosticat au apărut la 1,94 % (4/216) dintre pacienți și au fost raportate ca având gradul 2 la 0,9 % (2/216) pacienți și gradul 3 la 0,9 % (2/216) pacienți.

Evenimentele hemoragice

Evenimentele hemoragice au fost observate la 21,3 % (46/216) dintre pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab; la 1,4 % (3/216) dintre pacienți au fost raportate evenimente de gradele 3 și un caz letal. A fost necesară întreruperea tratamentului sau reducerea dozei pentru 1,9 % (4/216) dintre pacienți. Evenimentele hemoragice au dus la oprirea tratamentului la 1 pacient (0,5 %). Cele mai frecvente evenimente hemoragice au fost epistaxisul, raportat la 6,9 % (15/216) dintre pacienți, hematochezia, la 2,8 % (6/216) dintre pacienți, hemoragia rectală, la 2,8 % (6/216) dintre pacienți și hematuria la 2,8 % (6/216) dintre pacienți.

Pancreatită

La populația tratată cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, pancreatita de gradul 3 cu evenimente ce implică valori serice crescute ale lipazei și amilazei a fost raportată la 1 pacient (0,5 %), conducând la întreruperea tratamentului.

Reacții dermatologice

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 30,6 % (66/216) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare cu evenimente de gradul 3 raportate la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la întreruperea tratamentului la 0,5 % (1/216) dintre pacienți.

Sindromul de eritrodisezie palmo-plantară (SEPP)

La populația tratată cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, SEPP a fost raportat la 5,1 % (11/216) dintre pacienți. Majoritatea reacțiilor adverse SEPP au fost de gradul 1 la 3,7 % (8/216) dintre pacienți. Evenimente de gradul 2 au fost raportate la 0,9 % (2/216) dintre pacienți și de gradul 3, la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Nu a fost necesară întreruperea tratamentului, modificarea dozei sau oprirea tratamentului.

Dermatită acneiformă

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, dermatita acneiformă a apărut la 33,3 % (72/216) dintre pacienți, majoritatea fiind de gradul 1 [25,5 % (55/216) dintre pacienți] sau gradul 2 [6,9 % (15/216) dintre pacienți]. Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului au fost raportate la 2,3 % (5/216) dintre pacienți. Nu au fost raportate cazuri care să necesite oprirea tratamentului. Dermatita acneiformă a fost în general reversibilă.

Disfuncție renală

A fost raportată creșterea creatininemiei la 2,8 % (6/216) dintre pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab. Toate evenimentele au avut un nivel redus de severitate, cu excepția unui singur eveniment de gradul 4. Evenimentele de disfuncție renală au fost de gradul 3 sau 4 și au fost raportate ca afecțiuni renale acute la 1,9 % (4/216) dintre pacienți și insuficiență renală la 0,5 % (1/216) dintre pacienți.

Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice

Incidența valorilor crescute ale transaminazelor la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab a fost de 8,8 % (19/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3-4 apărând la 1,4 % (2/216) dintre pacienți.

Tulburări gastro-intestinale

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, diareea a fost observată la 38,4 % (83/216) dintre pacienți, gradele 3 fiind observate la 2,8 % (6/216) dintre pacienți. Diareea a dus la întreruperea tratamentului la 0,5 % (1/216) dintre pacienți, iar întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 3,7 % (8/216) dintre pacienți.

Durerile abdominale au fost raportate la 36,6 % (79/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3-4 apărând la 5,1 % (11/216) dintre pacienți. Greața a apărut la 38,0 % (82/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3 fiind observate la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 27,3 % (59/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3 fiind raportate la 1,4 % (3/216) dintre pacienți. Constipația a apărut la 18,1 % (39/216) dintre pacienți, evenimentele fiind de gradul 1 sau 2. Tulburările gastro-intestinale au fost, în general, abordate terapeutic prin tratament standard.

Cefalee

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în asociere cu cetuximab, cefaleea a apărut la 20,4 % (44/216) dintre pacienți și a avut gradul 1 sau 2.

Fatigabilitate

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, fatigabilitatea a fost raportată la 56,9 % (123/216) dintre pacienți, inclusiv de grad 3 la 7,9 % (17/216) dintre pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab (n = 216), 134 de pacienți (62 %) au avut vârsta < 65 de ani, 62 de pacienți (28,7 %) au avut vârsta cuprinsă între 65-74 de ani și 20 de pacienți (9,3 %) au avut vârsta ≥ 75 de ani. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu o incidență mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani, comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani, au inclus vărsături, dureri ale extremităților și amețeală.

Atât la pacienții cu melanom, cât și la cei cu cancer colorectal, din cauza unui număr foarte redus de pacienți tratați din subgrupa de pacienți cu vârsta ≥75 de ani, nu a fost posibilă evaluarea diferențelor privind incidența reacțiilor adverse în comparație cu pacienții cu vârsta <75 de ani.

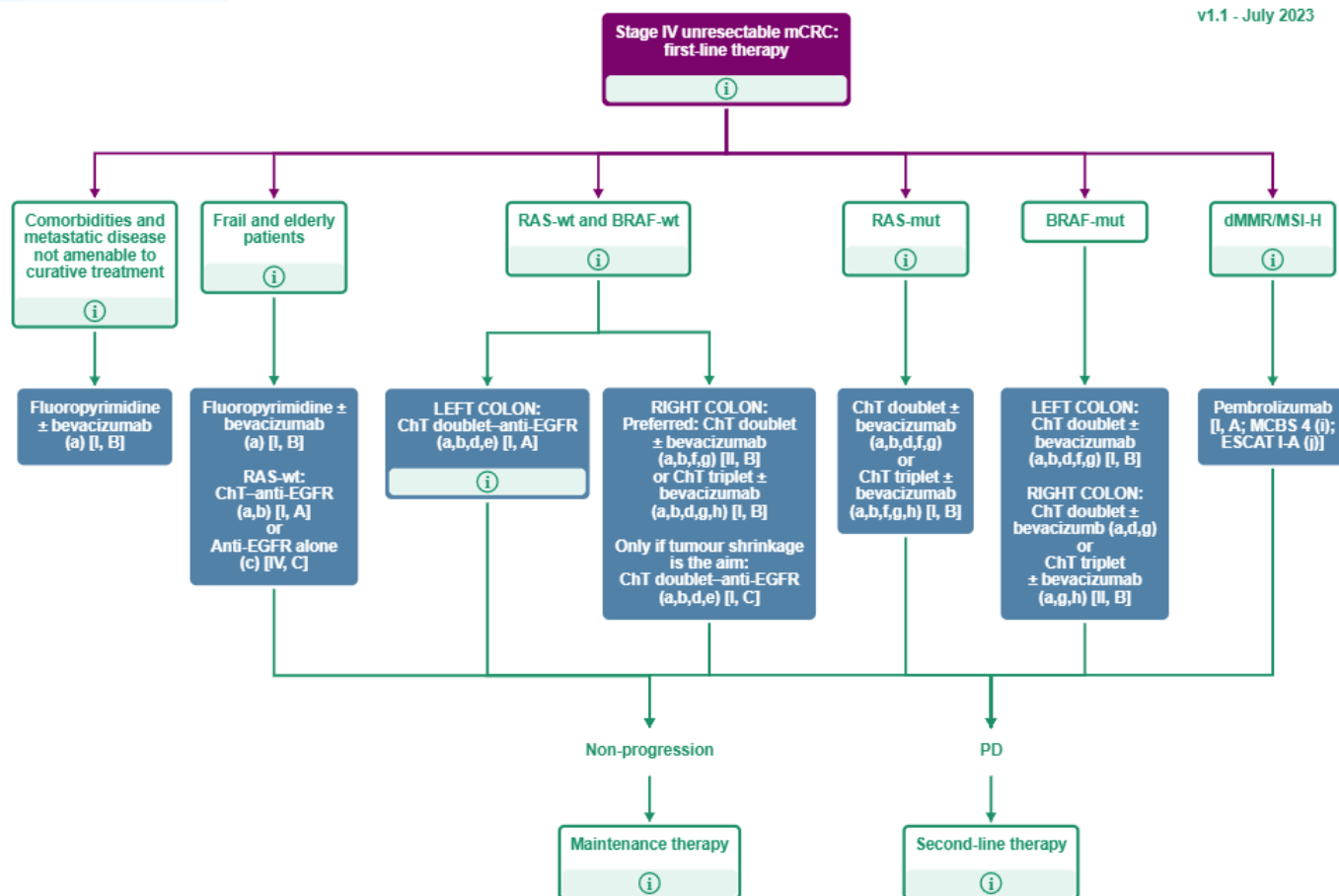
Mecanism de acțiune Encorafenib este un inhibitor puternic și foarte selectiv al kinazelor RAF, înalt selectiv, competitiv cu ATP, cu moleculă mică. Concentrația inhibitorie semi-maximă (CI50) de encorafenib împotriva enzimelor BRAF V600E, BRAF și CRAF a fost determinată la valoarea de 0,35, 0,47, respectiv 0,30 nM. Timpul de înjumătățire prin disociere al encorafenib a fost de >30 de ore și a avut ca rezultat inhibarea prelungită a pERK. Encorafenib suprimă calea RAF/MEK/ERK în celulele tumorale care exprimă mai multe forme mutante ale kinazei BRAF (V600E, D și K). În mod specific, encorafenib inhibă creșterea celulelor de melanom cu mutație BRAF V600E, D și K in vitro și in vivo și creșterea celulelor de cancer colorectal cu mutație BRAF V600E. Encorafenib nu inhibă semnalizarea RAF/MEK/ERK la celule ce exprimă BRAF de tip sălbatic.

Unul dintre principalele mecanisme de rezistență ale CRC cu mutație BRAF la inhibitorii RAF a fost identificat a fi reactivarea EGFR cu ocolirea transducției semnalului prin BRAF. S-a demonstrat că combinațiile de inhibitor BRAF, de exemplu, encorafenib și agenți care vizează EGFR, de exemplu, cetuximab, ameliorează eficacitatea antitumorală în modelele non-clinice.

4. MANAGEMENTUL CANCERULUI COLORECTAL RECOMANDAT ÎN GHIDUL ESMO 2023

Managementul recomandat pentru cancerul colorectal în ghidul ESMO din anul 2023, este ilustrat în figurile următoare.

Figura nr. 1: Prima linie de tratament în cancerul colorectal



Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; dMMR, deficient mismatch repair; EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorin-5-fluorouracil-irinotecan; FOLFOX, leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin; FOLFOXIRI, leucovorin-5-fluorouracil-oxaliplatin-irinotecan; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI-H, microsatellite instability-high; mut, mutant; PD, progressive disease; PS, performance status; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil; wt, wild-type.

(a) In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

(b) Additional details on treatments and drug combinations can be found under the section 'Management of advanced and metastatic disease without potential conversion' (subsections 'First-line treatment' and 'Second-line treatment').

(c) In frail or elderly patients unable to tolerate ChT whose tumours are left-sided and RAS-wt.

(d) FOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; mFOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 3.i

(e) FOLFOX4-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 4; modified FOLFOX6-panitumumab ESMO-MCBS v1.1 score: 3; for FOLFIRI-cetuximab ESMO-MCBS v1.1 score: 4. (i)

(f) In a very selected population.

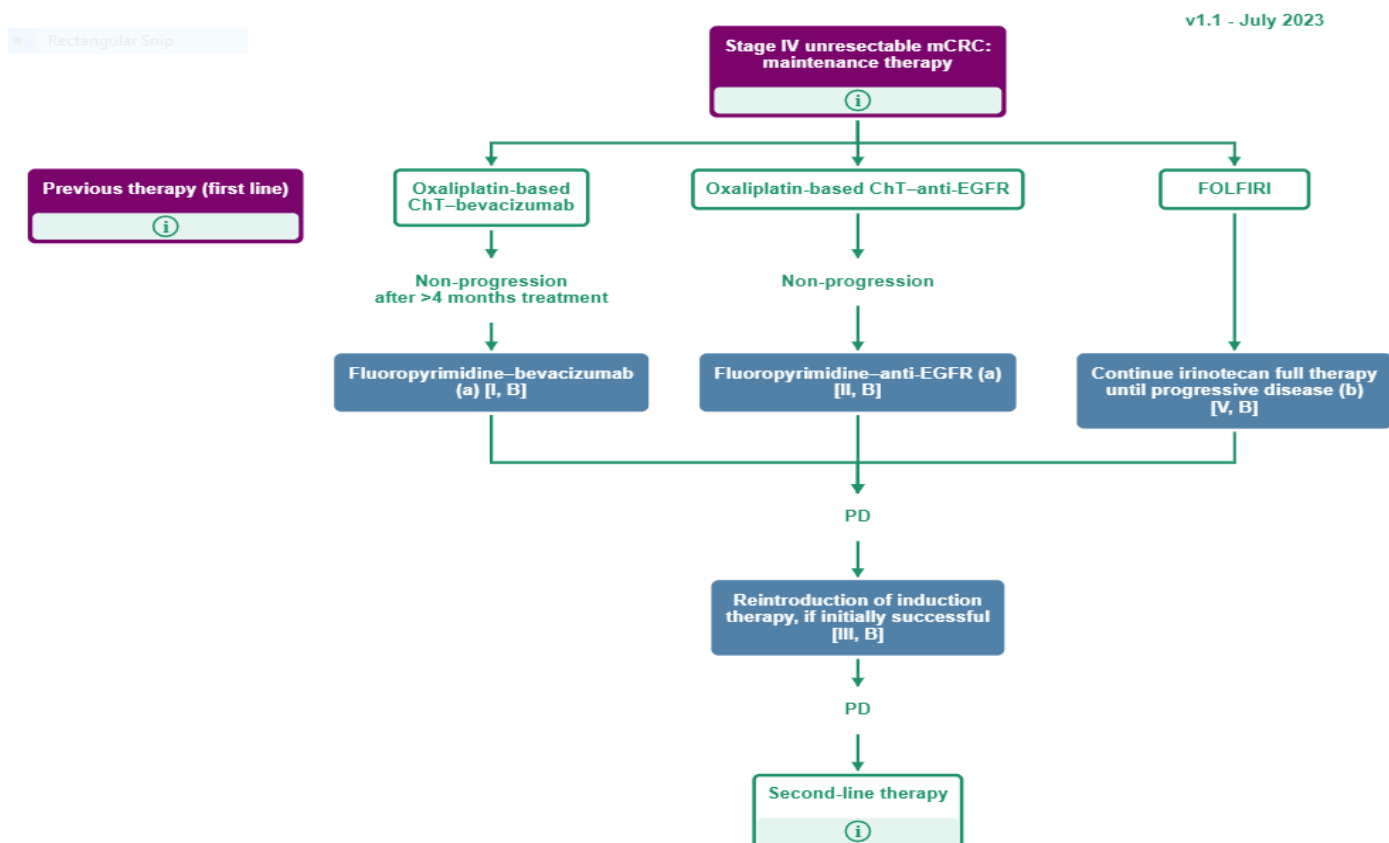
(g) CAPOX- or FOLFOX4-bevacizumab ESMO-MCBS v1.1 score: 1. (i)

(h) A triplet with FOLFOXIRI plus bevacizumab is an option for selected patients with good PS and without comorbidities [I, B; ESMO-MCBS v1.1 score: 2]. (i)

(i) ESMO-MCBS v1.1 ([Cherny, 2017](https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms)) was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

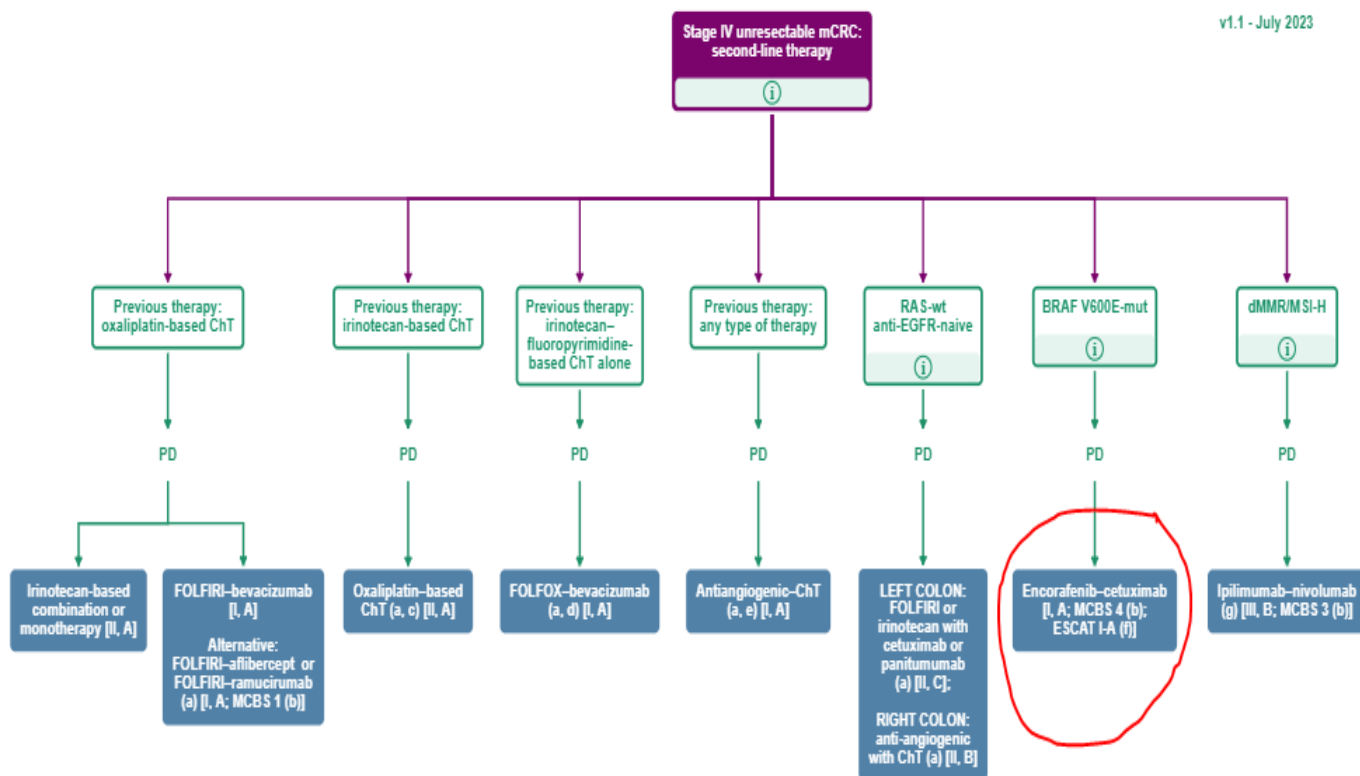
(j) ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group. ([Mateo, 2018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003)) See Supplementary Table S1, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>, for more information on ESCAT scores.

Figura nr. 2: Tratamentul de menținere în cancerul colorectal



Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management.
 5-FU, fluorouracil; ChT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FOLFIRI, leucovorin-5-fluorouracil-irinotecan, mCRC, metastatic colorectal cancer; PD, progressive disease; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil.
 (a) In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].
 (b) Due to the lack of a cumulative toxicity of FOLFIRI

Figura nr. 3: Tratamentul de linia II în cancerul colorectal



Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management. 5-FU, fluorouracil; CAPOX, capecitabine–oxaliplatin; ChT, chemotherapy; dMMR, deficient mismatch repair; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; FOLFIRI, leucovorin–5-fluorouracil–irinotecan; FOLFOX, leucovorin–5-fluorouracil–oxaliplatin; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI-H, microsatellite instability-high; mut, mutant; PD, progressive disease; PTL, primary tumour location; S-1, tegafur–gimeracil–oteracil; wt, wild-type.

(a) In patients presenting with cardiotoxicity and/or hand-foot syndrome on 5-FU or capecitabine-based ChT, S-1 may be used as an alternative [III, B].

(b) ESMO-MCBS v1.1 (Cherny, 2017) was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

(c) FOLFOX or CAPOX, if no contraindications.

(d) Bevacizumab can be combined with ChT doublet (a fluoropyrimidine with oxaliplatin or irinotecan, depending on the first-line ChT backbone delivered) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 1].

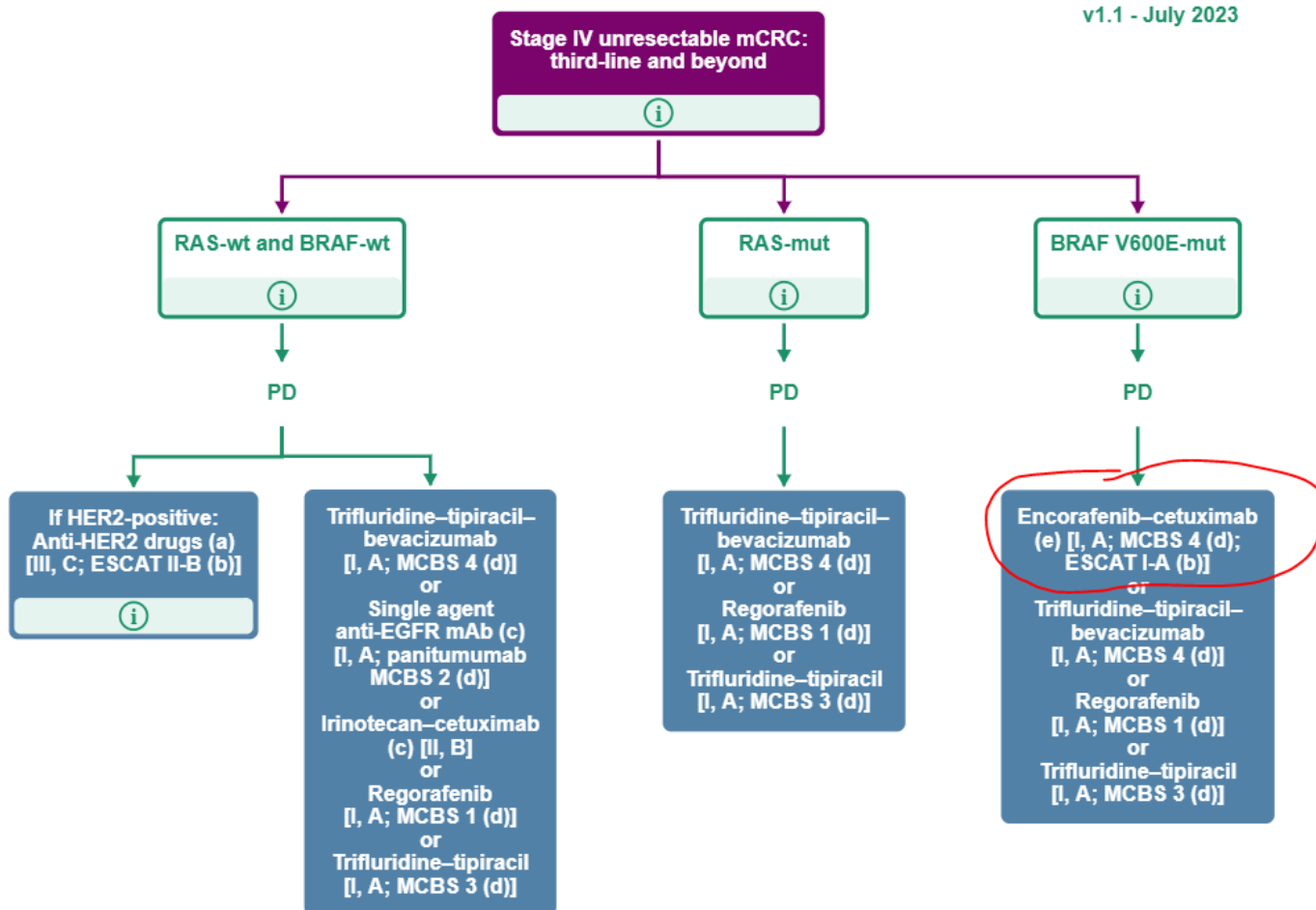
(e) With or without previous first-line treatment with bevacizumab and independently of RAS mutational status and the PTL.

(f) ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group. (Mateo, 2018) See Supplementary Table S1, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> for more information on ESCAT scores.

(g) Indicated for immunotherapy-naïve patients.

Figura nr. 4: Tratamentul de linia III, respectiv de linie ulterioară în cancerul colorectal

v1.1 - July 2023



Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy; white: other aspects of management. EGFR, epidermal growth factor receptor; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; mAb, monoclonal antibody; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; mCRC, metastatic colorectal cancer; mut, mutant; PD, progressive disease; wt, wild-type.

(a) For a summary of recommended anti-HER2 regimens for mCRC see Supplementary Table S6, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.

(b) ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group. (Mateo, 2018) See Supplementary Table S1, available at <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003> for more information on ESCAT scores.

(c) In RAS-wt patients not previously treated with anti-EGFR monoclonal antibodies.

(d) ESMO-MCBS v1.1 (Cherny, 2017) was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

(e) Treatment for BRAF-mut patients if not used in the second line.

Așadar, medicamentul cu DCI Encorafenibum este recomandat de ghidul ESMO 2023 ca terapie de linia II sau III sau de linie ulterioară, pentru pacienții al căror diagnostic este de cancer colorectal (CRC) metastazat, cu mutația BRAF V600E.

5. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

5.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) - Haute Autorité de Santé (HAS)

Raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pentru indicația amintită la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul HAS, la data de 23 decembrie 2020. Rezultatele studiului de fază III, BEACON au fost analizate de către experții francezi. **Beneficiul terapeutic** a fost considerat **important** de către Comisia pentru Transparență, **ca terapie de linia a 2-a sau de linie ulterioară**. Avizul favorabil rambursării medicamentului Braftovi este datat 16 decembrie 2020. Conform raportului francez, există alternative de tratament care sunt recomandate pentru categoria de pacienți specificată în indicația Braftovi, însă nu se adresează în mod specific pentru cancerul colorectal metastatic cu mutație BRAF.

Comisia pentru Transparență a validat următoarele medicamente drept comparator pentru Braftovi, ca terapii de linia a II-a sau de linie ulterioară:

1. Cetuximab (ERBITUX) cu indicațiile:

Erbix este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan,
- în monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatină și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

2. Panitumumab (VECTIBIX) cu indicațiile:

Vectibix este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (NCRm) care prezintă gena RAS de tip sălbatic (non mutantă):

- în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (excluzând irinotecan).
- ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan

3. Ramucirumab (CYRAMZA) cu indicația:

Cyramza în asociere cu FOLFIRI (irinotecan, acid folinic și 5-fluorouracil), este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer colo-rectal metastatic (CCRm) la care boala a progresat în timpul sau după tratamentul cu bevacizumab, oxaliplatină și o fluoropirimidină.



1. Bevacizumab (AVASTIN) cu indicația:

Bevacizumab, administrat în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom metastazat de colon sau rect.

2. Aflibercept (ZALTRAP) cu indicația:

ZALTRAP în asociere cu chimioterapia cu irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) este indicat la adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRm), care este rezistent la sau a progresat după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatină.

5.2.1. ETM bazată pe cost-eficacitate - National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Institutul național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie a publicat raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pe site-ul propriu la data de 6 ianuarie 2021, având nr. ta668. Conform acestui raport, asocierea encorafenib cu cetuximab este recomandată ca opțiune pentru tratarea cancerului colorectal metastatic cu mutație pozitivă BRAF V600E la adulții care au primit anterior tratament sistemic. Avizul favorabil rambursării a fost acordat pe baza rezultatelor studiului clinic BEACON. Asocierea celor 2 medicamente îndeplinește criteriile NICE pentru a fi un tratament care prelungește supraviețuirea în stadiul final al vieții. Experții NICE au considerat că:

- ◆ Braftovi ca terapie de linia a II-a are drept comparatori FOLFIRI și trifluridină-tipiracil.
- ◆ Braftovi ca terapie de linia a III-a are drept comparator trifluridină-tipiracil.

5.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul Braftovi pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul propriu al instituției în data de 10 mai 2021. Raportul este datat 9 Aprilie 2021 și are nr. SMC2312. Conform acestui raport, asocierea encorafenib cu cetuximab a primit aviz favorabil pentru rambursare în Scoția, pe baza rezultatelor studiului clinic BEACON. Medicamentele considerate comparator pentru Braftovi sunt: monoterapia cu irinotecan, FOLFIRI și trifluridine-tipiracil.

5.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, G-BA a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pentru indicația amintită la punctul 1.9. Raportul este datat 17 decembrie 2020. Rezultatele studiului clinic BEACON sunt prezentate succint în cadrul acestui document. Medicamentele comparator pentru Braftovi, validate de către experții germani menționate în acest raport sunt:

- 5-Fluorouracil + acid folinic + Oxaliplatina ± Bevacizumab
- Capecitabina + Oxaliplatina ± Bevacizumab
- 5-Fluorouracil + acid folinic + Irinotecan ± Aflibercept sau Ramucirumab sau Bevacizumab sau Cetuximab sau Panitumumab
- Irinotecan ± Cetuximab sau Panitumumab



- Trifluridin/Tipiracil
- 5-Fluorouracil ± Bevacizumab
- Capecitabina ± Bevacizumab.

6. CONCLUZII DETM

Având în vedere următoarele aspecte:

- ◆ prevederilor OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare,
- ◆ H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare,
- ◆ OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
- ◆ recomandările ghidului ESMO 2023 în ceea ce privește managementul cancerului colorectal metastazat
- ◆ comparatorii medicamentului Braftovi menționați în rapoartele internaționale

DETM consideră că medicamentul BRAFTOVI nu este singura alternativă pentru pacienții din România diagnosticați cu cancer colorectal metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică. Prin urmare, nu au fost validate criteriile de evaluare menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat.

În acest context, amintim care sunt indicațiile terapeutice (menționate în OMS/CNAS NR. 564/499/2021 actualizat) pentru unele medicamente rambursate în România care au fost considerate comparator pentru Braftovi de către experții din Franța, Marea Britanie și Germania:

1. Cetuximabum (ERBITUX) cu indicațiile:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
- (...)
- ca monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

2. Panitumumabum (VECTIBIX) cu indicațiile:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - (...)
 - în cadrul tratamentului de linia a doua în asociere cu FOLFIRI la pacienții la care s-a administrat în cadrul tratamentului de primă linie cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (excluzând irinotecan)
 - ca monoterapie, după eșecul schemelor de tratament chimioterapic conținând fluoropirimidină, oxaliplatin și irinotecan

3. Bevacizumabum (AVASTIN) cu indicația:

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiu metastatic (stabilit imagistic) în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere)



4. Afliberceptum (ZALTRAP) cu indicația:

Cancer colorectal (confirmat histopatologic) metastatic (stabilit imagistic) care a progresat în timpul sau după o schemă de tratament pe bază de oxaliplatin; se administrează în asociere cu chimioterapia pe bază de irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI).

5. Combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) (LONSURF) cu indicația:

Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

6. Irinotecanum cu indicația conform RCP Irinotecan Accord:

Irinotecan Accord este indicat în tratamentul pacienților cu neoplasm colorectal în stadiu avansat:

- în asociere cu 5-fluorouracil și acid folinic la pacienți tratați anterior cu medicamente antineoplazice pentru boala în stadiu avansat;

- în monoterapie la pacienți la care tratamentul anterior cu 5-fluorouracil a eșuat.

Irinotecan Accord în asociere cu cetuximab este indicat în tratamentul pacienților cu cancer colo-rectal metastazat care prezintă gena KRAS non-mutantă și care exprimă receptori pentru factorul de creștere epidermal (RFCE) și cărora nu li s-a administrat anterior tratament pentru boala metastatică sau după eșecul terapiei cu citostatice care a inclus și irinotecan.

7. Capecitabinum cu indicația conform RCP Capecitabine Accord:

Capecitabine Accord este indicat: - (...) - pentru tratamentul cancerului colorectal metastazat

8. 5-Fluorouracil cu indicația conform RCP 5-Fluorouracil Ebewe 50 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă:

5-Fluorouracil poate fi utilizat singur sau în asociere pentru tratamentul cancerului de sân și carcinomul colorectal.

OBSERVAȚIE PRIVIND FINALIZAREA EVALUĂRII DE CĂTRE DETM

Având în vedere că până la data redactării acestui raport DETM nu a primit răspuns la solicitările transmise către companie prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 39941E în data de 19.12.2023, evaluarea dosarului a fost finalizată pentru a răspunde solicitărilor pacienților români de a fi evaluat medicamentul cu DCI Encorafenibum ca tratament pentru cancerul colorectal, ca urmare a depunerii dosarului de către solicitant.



Referințe bibliografice:

1. RCP Braftovi https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230623159396/anx_159396_ro.pdf
2. AVIZ HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18782_BRAFTOVI_PIC_EI_AvisDef_CT18782.pdf
3. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta668/resources/encorafenib-plus-cetuximab-for-previously-treated-braf-v600e-mutationpositive-metastatic-colorectal-cancer-pdf-82609265839813>
4. AVIZ SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5937/encorafenib-braftovi-final-april-2021docx-for-website.pdf>
5. Aviz G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4609/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_BAnz.pdf
6. EPAR Braftovi
7. ESMO 2023 Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
8. Legea nr. 293/2022
9. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
10. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
11. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare

Raport finalizat în data de: 18.03.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu