MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRAMETINIBUM

INDICAȚIE: 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

Data depunerii dosarului	**05.10.2021**
Numărul dosarului	**16967**

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trametinibum

1.2.1. DC: Mekinist 0,5 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Mekinist 2 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01EE01

1.4. Data primei autorizări: 29 martie 2017

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

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

Forma farmaceutică	**comprimat filmat**
Concentrații	**0,5 mg; 2 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului pentru: Mekinist 0,5 mg comprimate filmate	**flac. din PEID cu 30 compr. film.**
Mărimea ambalajului pentru: Mekinist 2 mg comprimate filmate	**flacon din PEID x 30 comprimate filmate**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data 28.11.2022

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Mekinist 0,5 mg comprimate filmate	**4745,13 lei**
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**158,171 lei**
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Mekinist 2 mg comprimate filmate	**18768,01 lei**
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	**625,60 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Mekinist

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600.	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.	Nu este menționată durata medie a 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.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare a fost solicitată de către reprezentantul DAPP în România, conform informațiilor furnizate în dosarul Tafinlar.

Amintim că la data evaluării acestui dosar medicamentul cu DCI Trametinibum este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 03.11.2022**,** fiind inclus în P3: Programul naţional de oncologie din cadrul SUBLISTEI C ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,* SECŢIUNEA C2 ,,*DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,,*. Poziționat la nr. 108, medicamentul Trametinibum are alocat simbolul ,,**,, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătăţii.

Protocolul aferent DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM aprobat prin în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din 04.11.2022 este redat în cele ce urmează:

,,Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

II. Criterii de includere

1. Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

2. A. Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau

B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecţia completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicaţia de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)

3. Prezenta mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)

4. Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

• Alăptarea

• Tratament anterior cu alţi inhibitori BRAF

- *interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)*
- *FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)*

IV. Posologie

Doza recomandată de dabrafenib, administrat 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.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenta (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

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

Dacă este omisă o doză de trametinib, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienţi:

Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică

moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potenţiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

• Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse - Grad (CTC-AE) pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:*

- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza iniţială - 150 mg de două ori pe zi

- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi

- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi

- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza iniţială - 2 mg o dată pe zi

- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi

- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

• Evaluare clinică şi imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)

• Confirmarea histologică a diagnosticului

• Statusul mutant al BRAF V600

• Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)

• Examen ginecologic şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)

• Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)

• Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

a. Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).

b. Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

c. Pacienţii trebuie monitorizaţi timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât şi după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului şi/sau modificarea dozelor:

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluţia terapeutică este excizia dermatologică şi continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi nu necesită modificarea tratamentului.

O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului şi al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţiei oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficienţă ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstiţială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeaşi doză.

Erupţii cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienţii prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflare a braţelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistenţă medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib şi dabrafenib în cazul apariţiei emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului

2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic.

3. Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.

4. Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

3. EFICACITATEA TERAPIEI ASOCIATE TRAMETINIB CU DABRAFENIB EVALUATĂ LA PACIENȚII ADULȚI CU CANCER BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CU CELULE MICI, CU MUTAȚIE BRAF V600

Eficacitatea și siguranța terapiei asociate trametinib și dabrafenib au fost studiate în studiul clinic cu protocol BRF113928, multicentric, nerandomizat, deschis, de fază II, cu trei cohorte, în care au fost înrolați pacienți cu NSCLC în stadiul IV, cu mutație BRAF V600E.

Obiectivul primar a fost rata totală de răspuns (RTR), utilizându-se RECIST 1.1, evaluat de către investigator.

Obiectivele secundare au inclus durată mai lungă a răspunsului (DR), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), supraviețuire totală (ST), siguranța și farmacocinetica populațională.

RTR, DR și SFP au fost evaluate și de către Comitetul Independent de revizuire (IRC) ca o analiză a sensibilității.

Cohortele au fost înrolate secvențial:

1. Cohorta A: monoterapie cu dabrafenib 150 mg de două ori pe zi, administrată la 84 de pacienți înrolați. 78 pacienți primiseră tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic.

2. Cohorta B: terapie asociată dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi, administrată la 59 de 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 şi au fost incluşi în analiza pentru pacienţii înrolaţi în Cohorta C.

3. Cohorta C: terapie asociată dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi, administrată la 34 de pacienţi. Toți pacienții au primit medicamentul studiat ca tratament de primă linie pentru boala în stadiu metastatic.

Dintr-un număr de 93 pacienți care au fost înrolați în cohortele B și C în care s-a administrat tratamentul asociat, 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 cu terapie de primă linie.

Cei mai mulți pacienți (94%) înrolați în cohortele în care s-a administrat tratament asociat 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 de pacienți (67%) au primit o terapie sistemică anticancer pentru boala metastatică.

La data analizei primare, pentru obiectivul primar RTR evaluată de către investigator, RTR în populația de primă linie a fost 61,1% (CI 95%, 43,5%, 76,9%), iar la populația tratată anterior a fost de 66,7% (IÎ 95%, 52,9%, 78,6%). Aceștia au atins nivelul de relevanță statistică pentru a se respinge ipoteza nulă conform căreia RTR aferentă terapiei de asociere dabrafenib cu trametinib pentru această populație cu NSCLC a fost mai mică sau egală cu 30%.

Rezultatele RTR evaluate de IRC au corespuns evaluării investigatorului. Eficacitatea asocierii cu trametinib a fost superioară când a fost comparată indirect cu dabrafenib în monoterapie în Cohorta A. Analiza finală privind eficacitatea, efectuată la 5 ani, după prima doză administrată ultimului subiect, este prezentată în tabelul următor.

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

Criteriu final	Analiză	Combinație prima linie N=36[1]	Combinație a doua linie plus N=57[1]
Răspuns total confirmat n (%) (IÎ 95%)	De Investigator De IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2) 23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1) 36 (63,2%) (49,3, 75,6)
DR mediană Luni (IÎ 95%)	De Investigator De IRC	10,2 (8,3, 15,2) 15,2 (7,8, 23,5)	9,8 (6,9, 18,3) 12,6 (5,8, 26,2)
SFB mediană Luni (IÎ 95%)	De Investigator De IRC	10,8 (7,0, 14,5) 14,6 (7,0, 22,1)	10,2 (6,9, 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)
ST mediană Luni (IÎ 95%)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)

[1] centralizarea datelor: 7 ianuarie 2021

4. RECOMANDĂRILE GHIDULUI ESMO 2020 PRIVIND TRATAMENTUL CANCERULUI BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

Conform ghidului ESMO 2020 intitulat ,,*Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*,, publicat inițial în anul 2018 și actualizat la data de 15 septembrie 2020, recomandările de tratament de primă linie al NSCLC, fără factor oncogen acționabil, indiferent de starea PD-L1 sunt:

• chimioterapie pe bază de săruri platină, care ar trebui să fie luată în considerare la toți pacienții cu NSCLC în stadiul IV, care nu prezintă comorbidități majore dar asociază un status de performanță (PS) 0–2 [I, A];

• dubletele pe bază de platină, care ar reprezinta opțiunea de chimioterapie recomandată la toți pacienții cu NSCLC în stadiul IV care nu prezintă contraindicații la compușii de platină [I, A]; patru cicluri de dublete pe bază de săruri de platină urmate de monoterapie de întreținere mai puțin toxică [I, A] sau 4 până la 6 cicluri administrate la pacienți pentru care monoterapia de întreținere nu este recomandată [IV, B];

• carboplatină asociat cu nab-paclitaxel, ar putea fi considerată o opțiune chimioterapeutică la pacienții cu NSCLC avansat, în special la pacienţii cu risc mai mare de neurotoxicitate, hipersensibilitate preexistentă la paclitaxel sau contraindicații pentru premedicația standard cu paclitaxel [I, B];

• chimioterapie pe bază de săruri de platină asociată cu inhibitori anti - PDL1, care a demonstrat superioritate față de chimioterapia standard pe bază de platină; În lipsa contraindicațiilor, această schemă de tratament este preferată chimoioterapiei pe bază de platină la pacienții cu un status de performanță (PS) 0-1 și PD-L1 < 50%;

• nivolumab asociat cu ipilimumab, tratament opțional pentru pacienții cu NSCLC [I, A; nu este aprobat de EMA].

Recomandările de tratament de linia a doua pentru NSCLC fără factor oncogen acționabil sunt:

• pacienților cu un status de performanță (PS) 0–2 la care se constată progresia clinică sau radiologică după terapia de prima linie ar trebui să li se ofere terapie de linia a doua, indiferent de administrarea tratamentului de întreținere [I, A];

• pentru pacienții cu progresie după imunoterapia de primă linie cu pembrolizumab, chimioterapia pe bază de platină este recomandată ca opțiune de tratament de linia a doua [V, B];

• există o tendință generală în fiecare dintre studiile de fază III efectuate care au investigat terapii de linia a II-a ca nivolumab, pembrolizumab și atezolizumab versus docetaxel, pentru o îmbunătățire a eficacității agenților anti-PD1/ PDL1 în cazul pacienților cu expresie mai mare a PD-L1 comparativ cu cei cu fără sau o expresie mai mică a PD-L1. Cu toate acestea, pacienții neselectați au prezentat îmbunătățirea supraviețuirii și tolerabilității în urma terapiei cu agenți anti-PD-1/PD-L1 comparativ cu docetaxel [I, A];

• inhibitorii PD-L1 și PD-1 (nivolumab, pembrolizumab și atezolizumab) reprezintă tratamentul de elecție pentru majoritatea pacienților cu NSCLC avansat, tratat anterior, indiferent de expresia PD-L1 [I, A];

• nivolumab este recomandat în tipurile de NSCLC scuamos [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5] și NSCLC non-squamos [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5];

• pembrolizumab este recomandat la pacienții cu NSCLC cu expresie PD-L1 > 1% tratați anterior [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5];

• atezolizumab este recomandat la pacienții cu stadiu avansat de NSCLC, tratați anterior cu una sau două linii anterioare de chimioterapie [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5];

• la pacienţii neeligibili pentru imunoterapie, se recomandă chimioterapia de linia a doua;

• nintedanib asociat cu docetaxel reprezintă o opțiune de tratament la pacienții cu adenocarcinom care progresează după chimioterapie anterioară sau imunoterapie [II, B];

• ramucirumab asociat cu docetaxel reprezintă o opțiune de tratament la pacienții cu NSCLC, PS 0–2, care progresează după chimioterapie de primă linie sau imunoterapie [I, B];

• asocierea dintre paclitaxel și bevacizumab reprezintă o altă opțiune de tratament [I, C], dar nu este aprobată de EMA;

• erlotinib reprezintă o opțiune de tratament de linia a doua sau a treia, în special pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru imunoterapie sau chimioterapie de linia a doua, care prezintă status EGFR necunoscut sau tumori EGFR WT [II, C].

Recomandările de tratament pentru pacienții care prezintă un status de performanță ≥ 2 sunt:

• chimioterapia prelungește supraviețuirea și îmbunătățește calitatea vieții la pacienții cu NSCLC și PS 2 în comparație cu cel mai bun tratament suportiv [I, A]

• chimioterapia cu săruri de platină (de preferință carboplatină) ar trebui luată în considerare la pacienții cu PS 2 eligibili [I, A]

• pacienții cu PS 3-4 trebuie tratați cu cel mai bun tratament suportiv numai în absența modificărilor țintite molecular, cum ar fi mutațiile EGFR, rearanjamentele ALK sau ROS1 sau mutația BRAF V600 [III, B].

Recomandările privind tratamentul pacienților cu NSCLC și mutație BRAF sunt:

• terapia asociată dabrafenib și trametinib pentru pacienții cu NSCLC în stadiul IV cu mutație BRAF V600 poate fi luată în considerare ca terapie de prima sau a doua linie [III, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 2];

• chimioterapia cu săruri de platină este recomandată pentru linia a doua, în cazul pacienților care au primit tratament de linia intâi cu dabrafenib și trametinib [IV, A];

Conform ghidului amintit, cea mai frecventă mutație BRAF V600E (Val600Glu), a fost observată în cazul unui procent de 1% – 2% dintre adenocarcinoamele pulmonare diagnosticate, mai frecvent la pacienții cu antecedente de fumat. Într-un studiu retrospectiv de cohortă multicentric desfășurat în Europa, pacienții cu cancer pulmonar cu mutație BRAF avansat au primit tratament fie cu vemurafenib (n=29), fie cu dabrafenib (n=9), fie cu sorafenib (n=1). Dintre mutațiile BRAF, 83% au fost BRAF V600E. Rata de răspuns obiectiv (ORR) obținută a fost de 53%, iar supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) a fost de 5 luni, iar supraviețuirea globală (OS) a fost de 10,8 luni.

5. COMPARATORII PENTRU TERAPIA ASOCIATĂ TRAMETINIB + DABRAFENIB VALIDAȚI DE CĂTRE EXPERȚII EVALUATORI DIN FRANȚA ȘI GERMANIA PENTRU INDICAȚIA: *„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 raportului de evaluare a terapiei asociate trametinib + dabrafenib pentru pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600, datat 5 octombrie 2022 Comisia pentru Transparență a acordat un beneficiu scăzut, ca terapie de linia a II-a.

Comparatorii pentru terapia asociată trametinib + dabrafenib considerată ca linia a -II-a de tratament validați de către experții francezi au fost:

- ✓ cisplatină
- ✓ carboplatină
- ✓ gemcitabină
- ✓ docetaxel
- ✓ paclitaxel
- ✓ pemetrexed
- ✓ vinorelbină
- ✓ bevacizumab
- ✓ pembrolizumab
- ✓ nivolumab
- ✓ atezolizumab.

Conform raportului de evaluare a terapiei asociate trametinib + dabrafenib pentru pacienții acoperiți de indicația menționată la punctul 1.9 publicat pe site-ul HAS la data de 19 iulie 2018, avizul Comisiei pentru Transparență datat 7 martie 2018 a fost nefavorabil rambursării.

Comparatorii pentru asocierea trametinib + dabrafenib validați de către experții francezi au fost:

- asocierea trametinib + dabrafenib ca prima linie de tratament a stadiului IV NSCLC:
  - ✓ cisplatină
  - ✓ carboplatină
  - ✓ gemcitabină
  - ✓ docetaxel
  - ✓ paclitaxel
  - ✓ pemetrexed

- ✓ vinorelbină
- ✓ bevacizumab
- ✓ pembrolizumab.

- asocierea trametinib + dabrafenib ca a doua linie de tratament a stadiului IV NSCLC:
  - ✓ nivolumab
  - ✓ pembrolizumab
  - ✓ atezolizumab.

Avizul nefavorabil rambursării terapiei asociate trametinib+dabrafenib a fost acordat de către Comisia pentru Transparență, conform raportului de evaluare a medicamentului Tafinlar actualizat, datat 17 aprilie 2019, publicat pe site-ul instituției franceze în domeniul evaluării tehnologiilor medicale la data de 14 mai 2019, cu indicația ,,*Dabrafenib în asociere trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600*,,.

Conform raportului de evaluare a DCI Trametinibum cu indicația menționată la punctul 1.9 datat 19 octombrie 2017, publicat pe site-ul G-BA, comparatorii pentru tehnologia cu DCI Trametinibum validați de către experții germani au fost:

1. pentru pacienții fără tratament administrat în prealabil, cu starea de performanță ECOG 0, 1 sau 2:
   – cisplatină în asociere cu un citostatic de generația a treia (vinorelbină sau gemcitabină sau docetaxel sau paclitaxel sau pemetrexed)
   – carboplatină în combinație cu un citostatic de generația a treia (numai pentru pacienții cu risc crescut de reacții adverse induse de cisplatină ca parte a terapiei combinate);
   – carboplatină în asociere cu nab-paclitaxel.

2. pentru pacienții fără tratament administrat în prealabil, cu stare de performanță ECOG 2:
   – monoterapie cu gemcitabină sau vinorelbină, ca alternativă la tratamentul asociat pe bază de platină.

3. pentru pacienții cu tratament anterior:
   – docetaxel
   - pemetrexed
   - cel mai bun tratament de susținere, pentru pacienții neeligibili pentru terapia cu docetaxel sau pemetrexed.

6. OPȚIUNI TERAPEUTICE RAMBURSATE ÎN ROMÂNIA PENTRU CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CU CELULE MICI, CU MUTAȚIE BRAF V600

Prin raportare la comparatorii validați de către experții francezi și germani pentru tehnologia cu DCI Trametinibum asociată Dabrafenibum în indicația ,,*cancerul bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu*

mutație BRAF V600 și având în vedere recomandările ghidului ESMO 2020, DETM precizează că terapiile rambursate în România pentru stadiul IV NSCLC sunt:

- ✓ cisplatină– tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
  - ➢ conform RCP Cisplatină Accord 1 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă, indicația terapeutică este: ,,*Cisplatina este indicată în tratamentul: carcinomului pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat sau avansat,,*

- ✓ gemcitabină – tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
  - ➢ conform RCP Gemcirena 38 mg/ml pulbere pentru soluţie perfuzabilă, indicația terapeutică este: ,,*Gemcitabina, în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienţii cu carcinom pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat local sau metastatic. Gemcitabina în monoterapie poate fi luată în considerare la pacienţii vârstnici sau la cei cu indice de performanţă 2,,.*

- ✓ docetaxel – tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
  - ➢ conform RCP Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă indicațiile terapeutice sunt: *,,Docetaxel Accord este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eşecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.*

    Docetaxel Accord este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienţilor cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezecabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienţii care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecţiune,,.

- ✓ paclitaxel (concentraţia 6 mg/ml) – tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
  - ➢ conform RCP Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluţie perfuzabilă indicația terapeutică este: ,,*Paclitaxel Accord, în asociere cu cisplatina, este indicat pentru tratamentul carcinomului bronho-pulmonar avansat altul decât cu celule mici (NSCLC), la pacienţilor cărora nu li se vor efectua intervenţii chirurgicale curative şi/sau radioterapiei,,.*

- ✓ bevacizumab – tratament rambursat conform indicațiilor din protocolul terapeutic listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
  - ➢ conform protocolului aprobat, indicațiile terapeutice sunt:

,, *- tratamentul de linia întâi (în asociere cu chimioterapie pe bază de săruri de platină până la 6 cicluri) în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular nonscuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurent.*

- tratamentul de menţinere (monoterapie) după administrarea concomitentă cu chimioterapia de linia întâi în cancerul bronho-pulmonar non-microcelular non-scuamos, avansat inoperabil, metastatic sau recurrent,,

- ✓ pembrolizumab – tratament rambursat conform indicațiilor din protocolul terapeutic listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
  - ➢ conform protocolului aprobat, indicațiile terapeutice sunt:

,,1. În monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung carcinoma), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50%, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR şi ALK la pacienţi diagnosticaţi cu carcinom epidermoid, cu excepţia pacienţilor nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu pemetrexed şi chimioterapie pe baza de săruri de platina, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutaţii tumorale EGFR sau ALK pozitive.

3. În asociere cu carboplatină şi paclitaxel sau nab-paclitaxel, pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi.,,

- ✓ nivolumab – tratament rambursat conform indicațiilor din protocolul terapeutic listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
  - ➢ conform protocolului aprobat, indicația terapeutică este:

,,Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi,,.

- ✓ atezolizumab – tratament rambursat conform indicațiilor din protocolul terapeutic listat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat
  - ➢ conform protocolului aprobat, indicația terapeutică este:

,,Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi, după tratament anterior cu chimioterapie.,,.

Avînd în vedere aspectele prezentate, tehnologia Mekinist nu poate fi considerată singura alternativă de tratament pentru pacienții al căror diagnostic este de *,,cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600,,,.*

7. DEMERSURILE DETM PRIVIND VALIDAREA CRITERIILOR DE EVALUARE ALESE DE CĂTRE REPREZENTANTUL DAPP ÎN ROMÂNIA PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI TRAMETINIBUM TERAPIE PENTRU CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI

În timpul procesului de evaluare, DETM a solicitat Comisiei de Specialitate Oncologie a Ministerului Sănătății opinia privind încadrarea tehnologiei cu DCI Trametinibum ca fiind singura alternativă de tratament pentru pacienții cu diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600. Precizăm că până la data finalizării acestui raport, DETM nu a primit niciun răspuns.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

8. PUNCTAJ

Întrucât orice evaluare rezultată prin utilizarea criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 actualizat trebuie să se finalizeze cu un punctaj, în baza căruia se acordă Decizia Președintelui ANMDMR cu privire la rambursarea medicamentului evaluat, DETM consideră că punctajul obținut în acest caz este zero.

9. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu **DCI Trametinibum** având indicația ,, *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,,* **nu întrunește punctajul de includere în *Lista* *care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate***.

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU