

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DABRAFENIBUM

INDICAȚIE: Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600

Data depunerii dosarului

05.10.2021

Numărul dosarului

16968

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Dabrafenibum
- 1.2.1. DC: Tafinlar 50 mg capsule
- 1.2.2. DC: Tafinlar 75 mg capsule
- 1.3. Cod ATC: L01EC02
- 1.4. Data primei autorizări: 29 martie 2017
- 1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europaharm Limited, Irlanda
- 1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	capsule
Concentrații	50 mg; 75 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Tafinlar 50 mg capsule și Tafinlar 75 mg capsule	Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilenă și agent deshidratant silicagel x 120 de capsule

- 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 Tafinlar 50 mg	16770,70 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	139,75 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tafinlar 75 mg	25120,62 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	209,33 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Tafinlar

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600.	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.	Nu este menționată durata medie a tratamentului. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariția unei toxicități inaceptabile

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 Dabrafenib este listat în H.G. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 03.11.2022, fiind inclus în P3: Programul național de oncologie din cadrul SUBLISTEI C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%„, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc„. Poziționat atât la nr. 90 cât și la 159, medicamentul Dabrafenib are alocat simbolul „**“, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocolelor terapeutice elaborate de către comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, iar la poziția 90 are alocat în plus simbolul aferent terapiilor pentru care s-a încheiat contract cost-volum.

Protocolul aferent DCI Dabrafenib 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 poziției nr. 171, cod (L01XE23): DCI DABRAFENIBUM

I. Indicații:

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doze

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

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

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

Modificarea dozei în funcție de gradul (CTC-AE*) oricăror evenimente adverse (EA)

- Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)

Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.

- Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

- Grad 4

Oriți permanent tratamentul sau întrerupeți-l până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.

Notă

*) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

V. Monitorizarea tratamentului:

- hemolecograma cu formula, ionograma (natremie, kaliemie, cloremie, calcemie, magneziemie), fosfataza alcalină, creatinină serică, înaintea fiecărui ciclu lunar de tratament și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic
- ECG (QTc) (după primele 12 de săptămâni de tratament și apoi din 12 în 12 săptămâni)
- examen clinic și imagistic - CT torace și abdomen nativ și cu substanță de contrast
- monitorizare în vederea depistării unor eventuale neoplazii noi cutanate și/sau non-cutanate
- evaluare dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, apoi ori de câte ori este necesar, inclusiv până la 6 luni de la finalizarea tratamentului, pentru depistarea precoce a carcinomului cutanat cu celule scuamoase sau a oricăror alte leziuni cutanate.

- consult oftalmologie și monitorizare dacă în timpul tratamentului se constată tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor
- în cazul unui episod de pancreatită, la reluarea tratamentului cu dabrafenib, pacienții trebuie, ulterior, monitorizați (amilaza și lipaza serică)
- monitorizarea suplimentară a INR la pacienții care primesc tratament cu dabrafenib și warfarină
- monitorizarea suplimentară a digoxinei, când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib inclusiv la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

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

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiu III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

II. Criterii de includere

1. Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
2. A. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau
B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
3. Prezenta mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
4. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienti

- Alăptarea
- Tratament anterior cu alți 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 indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

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

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 înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității 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 aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

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

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate

fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții 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 inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește 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 potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

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

- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

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

- Doza inițială - 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 inițială - 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 și 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 și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție 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 același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

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

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

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

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și 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 și 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 și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație 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 și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclă și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâtă timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației 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 și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfeccioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență 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.

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

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

Erupții 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 subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

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

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

1. Decesul pacientului
2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența 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

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

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

Eficacitatea și siguranța terapiei asociate dabrafenib și trametinib au fost studiate în studiu clinic cu protocol BRF113928, multicentric, nerandomizat, deschis, de fază II, cu trei cohorte, în care au fost înrolați pacenți 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 pacenți înrolați. 78 pacenți 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 pacenți înrolați. 57 pacenți primiseră 1-3 linii de tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic. 2 pacenți nu primiseră tratament sistemic anterior și au fost incluși în analiza pentru pacenții înrolați 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 pacenți. Toți pacenții au primit medicamentul studiat ca tratament de primă linie pentru boala în stadiu metastatic.

Dintr-un număr de 93 pacenți care au fost înrolați în cohortele B și C în care s-a administrat tratamentul asociat, cei mai mulți pacenți au fost de rasă caucasiană (>90%) și în mod similar, cei mai mulți pacenți au fost femei comparativ cu bărbați (54% față de 46%), cu o vîrstă mediană de 64 ani la pacenții de a doua linie sau mai mult și 68 ani la pacenții cu terapie de primă linie.

Cei mai mulți pacenți (94%) înrolați în cohortele în care s-a administrat tratamentul asociat au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1, iar 26 (28%) nu au fost niciodată fumători. Cei mai mulți dintre pacenți au avut un profil histologic non-scuamos.

În populația tratată anterior, 38 de pacenți (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% (lî 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	Combinăție prima linie N=36 ¹	Combinăție a doua linie plus N=57 ¹
Răspuns total confirmat n (%) (I 95%)	De Investigator	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	De IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
DR mediană Luni (I 95%)	De Investigator	10,2 (8,3, 15,2)	9,8 (6,9, 18,3)
	De IRC	15,2 (7,8, 23,5)	12,6 (5,8, 26,2)
SFB mediană Luni (I 95%)	De Investigator	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	De IRC	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
ST mediană Luni (I 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 reprezenta 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 pacienții 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 chimioterapiei pe bază de platină la pacienții cu un status de performanță (PS) 0-1 și PD-L1 < 50%;
- nivolumab asociat cu ipilimumab, tratament optional pentru pacienții cu NSCLC [I, A; nu este aprobat de EMA].

Recomandările de tratament de linia a doua pentru NSCLC fără factor oncogen actionabil 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 electie 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 anteroare de chimioterapie [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 5];
- la pacienții 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 anteroară 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 tumor EGFR WT [II, C].

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

- chimioterapia prelungeste 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 MEDICAMENTUL CU DCI DABRAFENIBUM VALIDAȚI DE CĂTRE EXPERTII EVALUATORI DIN FRANȚA ȘI GERMANIA PENTRU INDICAȚIA: „Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600,,”

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

Comparatorii pentru tehnologia cu DCI Dabrafenibum asociată Trametinibului validați de către experții francezi au fost:

- pentru asocierea dabrafenib+trametinib considerată ca prima linie de tratament a stadiului IV NSCLC:
 - ✓ cisplatină
 - ✓ carboplatină
 - ✓ gemcitabină
 - ✓ docetaxel
 - ✓ paclitaxel
 - ✓ pemetrexed
 - ✓ vinorelbina
 - ✓ bevacizumab
 - ✓ pembrolizumab.
- pentru asocierea dabrafenib+trametinib considerată ca a doua linie de tratament a stadiului IV NSCLC:
 - ✓ nivolumab
 - ✓ pembrolizumab
 - ✓ atezolizumab.

Avizul nefavorabil rambursării acordat de către Comisia pentru Transparentă s-a menținut, conform raportului de evaluare a medicamentului Tafinlar actualizat, datat 17 aprilie 2019, publicat pe site-ul instituției franceze în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța 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 terapiei asociate trametinib + dabrafenib, de linia a II-a pentru pacienții adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600, datat 5 octombrie 2022, Comisia pentru Transparentă a acordat un beneficiu terapeutic scăzut.

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

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

Conform raportului de evaluare a DCI Dabrafenib cu indicația menționată la punctul 1.9 datat 19 octombrie 2017, publicat pe site-ul G-BA, comparatorii pentru tehnologia cu DCI Dabrafenib 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 (vinorelbina 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 vinorelbina, 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 RAMBURSATATE 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 Dabrafenibum asociată Trametinibum 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 soluție 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 soluție perfuzabilă, indicația terapeutică este: „Gemcitabina, în asociere cu cisplatina, este indicată ca tratament de primă linie la pacienții cu carcinom pulmonar fără celule mici (NSCLC) avansat local sau metastatic. Gemcitabina în monoterapie poate fi luată în considerare la pacienții vîrstnici sau la cei cu indice de performanță 2.,,
- ✓ docetaxel – tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
 - conform RCP Docetaxel Accord 160 mg/8 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă indicațiile terapeutice sunt: „Docetaxel Accord este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, avansat loco-regional sau metastazat, după eșecul chimioterapiei sau înainte de aceasta.
Docetaxel Accord este indicat, în asociere cu cisplatină, pentru tratamentul pacienților cu cancer bronhopulmonar, altul decât cel cu celule mici, nerezabil, avansat loco-regional sau metastazat, la pacienții care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune,,.
- ✓ paclitaxel (concentrația 6 mg/ml) – tratament rambursat conform indicațiilor din RCP
 - conform RCP Paclitaxel Accord 6 mg/ml concentrat pentru soluție 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 pacienților cărora nu li se vor efectua intervenții chirurgicale curative și/sau radioterapie.,,
- ✓ 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 recurrent.

- tratamentul de menținere (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 adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumorala proporțional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).

2. În asociere cu pemetrexed și 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 mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

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

- ✓ 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 adulți.,.

- ✓ 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 pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie.,.

Având în vedere aspectele menționate, tehnologia Dabrafenibum 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 DABRAFENIBUM,
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 Dabrafenibum 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.

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 Dabrafenibum** având indicația „**Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600,**, nu întrunește punctajul de includere în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurătorii, 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