



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

VEMURAFENIBUM

INDICAȚIA:

MONOTERAPIE ÎN MELANOM INOPERABIL SAU METASTATIC POZITIV LA MUTAȚIA BRAF V600

Data depunerii dosarului 27.04.2016

Număr dosar 25842

PUNCTAJ: 70



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: VEMURAFENIBUM

1.2. DC: ZELBORAF 240 mg

1.3 Cod ATC: L01XE15

1.4. Data eliberării APP: 17.02.2012

1.5. Detinatorul de APP: ROCHE REGISTRATION LTD. - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

| | |
|-----------------------|---|
| Forma farmaceutică | comprimate filmate |
| Concentrația | 240 mg |
| Calea de administrare | orală |
| Mărimea ambalajului | Cutie x blister Al/Al x 56 comprimate filmate |

1.8. Pret (RON)

| | |
|---|-------------|
| Prețul cu amănuntul pe ambalaj | 7283,10 RON |
| Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică | 130,05 RON |

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

| Indicație terapeutică | Doza zilnică minimă | Doza zilnică maximă | Doza zilnică medie (DDD) | Durata medie a tratamentului conform RCP |
|--|-----------------------------|---------------------|--------------------------|--|
| Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600 | 960 mg (4 cpr.film.) x 2/zi | | - | până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile |

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Vemurafenibum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „*melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600, în monoterapia pacienților adulți*” [1].

În raportul de evaluare publicat de HAS sunt menționate următoarele opțiuni terapeutice pentru melanom:

- chimioterapia – camustinum, dacarbazinum, fotemustinum, lomustinum,
- imunoterapia – interferon alpha-2a, aldesleukin,



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

▪ anticorpii monoclonali – ipilimumabum (pentru pacienții care au primit un tratament anterior).
Melanomul metastatic prezintă un prognostic nefavorabil (SG=7luni) și este tratat în practică cu următoarele chimioterapii standard, care prezintă rate de răspuns modeste (20%) și remisie completă <5%:

- ✓ dacarbazină,
- ✓ fotemustină,
- ✓ temozolamidă,
- ✓ doze crescute de IL-2,
- ✓ paclitaxel (off-label) ± cisplatinum sau carboplatinum (off-label)

Opțiunile terapeutice în melanom stadiul IV:

- metastaze limitate (resectabile) - rezecția chirurgicală și utilizarea tratamentelor pentru metastaze diseminate,
- metastaze neresectabile diseminate
 - o fără metastaze cerebrale:
 - dacarbazinum, fotemustinum, temozolamidum și interleukin în doze mari,
 - chimioterapie (dacarbazinum sau temozolamidum) ± citokine (IL-2 sau interferon alfa) sau paclitaxel ± cisplatinum sau carboplatinum,
 - o cu metastaze cerebrale: - chimioterapie + corticosteroizi și radioterapie.

Tratamentul va fi individualizat în funcție de prezența mutației BRAF care se regăsește în 40-60% dintre cazuri [2-3].

În situația mutației pozitive opțiunile terapeutice includ tratamentul țintit cu vemurafenib.

Melanomul recidivat este rezistent la majoritatea agenților terapeutici clasici (în special la dacarbazină sau citokine). Ipilimumabum a fost autorizat pentru tratamentul melanomului avansat cu mutație BRAF negativă, după eșecul a cel puțin unei chimioterapii anterioare.

Zelboraf a fost autorizat în 20 februarie 2012 pentru utilizare temporară (AUT) în Franța pentru:

- AUT de cohortă care a inclus 623 pacienți dintre care 372 aflați în linia a doua de tratament a melanomului metastatic, 222 în prima linie și 29 cu melanom neresectabil,
- 16 AUT nominale dintre care 5 AUT pentru melanom metastatic pozitiv la mutația BRAF V600K, 3 AUT pentru melanom cu BRAF V600K stadiul IIIc și 1 AUT pentru melanom metastatic pozitiv la mutația BRAF V600R.

În vederea evaluării eficacității și siguranței, solicitantul a depus date obținute din 3 studii clinice:

1. un studiu pivot de fază III (NO25026 [BRIM-3]) în care vemurafenib a fost administrat în terapia de prima linie,
2. un studiu de fază II (NP22657 [BRIM-2]) în care vemurafenib reprezintă a doua linie terapeutică;
3. un studiu de fază I (PLX06-02) pentru verificarea dozei, care nu a fost analizat în raportul HAS.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

1. Vemurafenib ca tratament de primă linie în melanom cu mutație BRAF pozitivă

A fost analizat **studiul clinic N025026 (BRIM-3)** – randomizat, deschis în care s-au administrat vemurafenibum (960mgx2/zi) sau dacarbazinum (1000 mg/m², 60 minute în prima zi a fiecărui ciclu de 3 săptămâni) la 675 pacienți (337 în brațul vemurafenib și 338 în brațul dacarbazinei) diagnosticați cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600 stadiul IIIc (nerezectabil) sau IV (metastatic) detectat prin testul de mutație COBAS 4800 BRAF. Administrarea s-a realizat până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Obiective principale urmărite:

- supraviețuirea globală (SG- perioada de timp de la randomizare la deces indiferent de cauză),
- supraviețuirea fără progresia bolii (SFP- perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces indiferent de cauză).

Obiectivele secundare vizate:

- ✓ cea mai bună rată de răspuns global, evaluată de investigatori (răspuns complet= dispariția leziunilor confirmată la reexaminarea de la 4 săptămâni, sau parțial= reducerea cu cel puțin 30% a dimensiunii celui mai mare diametru al fiecărei leziuni față de mărirea inițială, conform criteriilor RECIST versiunea 1.1.);
- ✓ durata răspunsului (perioada de timp cuprinsă între primul răspuns complet sau parțial și progresia bolii sau deces indiferent de cauză); pacienții la care nu s-a înregistrat progresia bolii și care erau în viață la momentul analizei datelor au fost înregistrați la data ultimei evaluări a tumorii,
- ✓ întârzierea răspunsului a fost evaluată la pacienții cu cea mai bună rată de răspuns global,
- ✓ siguranța.

Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani,
- melanom metastatic netratat anterior confirmat histologic (nerezecabil stadiul IIIc confirmat de un chirurg oncolog sau stadiul IV conform criteriilor AJCC),
- pacienți naivi la tratament,
- melanom pozitiv la mutația BRAF V600 detectat cu testul pentru mutații COBAS 4800BRAF V600,
- status de performanță ECOG 0 sau 1,
- funcții hematologice, hepatice și renale,
- speranța de viață > 3 luni.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

Criterii de excludere:

- leziuni active la nivelul sistemului nervos central, cu excepția cazului în care acestea au fost tratate în mod permanent pentru mai mult de 3 luni, fără să se înregistreze progresie și fără să fie nevoie de tratament cu glucocorticoizi;
- interval QTc mediu \geq 450 msec pe EKG.

Rezultate obținute privind SG:

- valoarea mediană a supraviețuirii a fost 3,75 luni [0,3-10,8] în grupul vemurafenib față de 2,33 luni [$<0,1-10,3$] în grupul dacarbazinei,
- s-au înregistrat 43 decese în grupul vemurafenib față de 75 la pacienții tratați cu dacarbazină,
- mediana supraviețuirii globale [95% CI]: SG vemurafenib= 9,23 ([8,05-nu s-a putut calcula]) SG dacarbazină= 7,75 ([6,28-10,28]),
- după o monitorizare de 9 luni valoarea mediană a SG a fost 13,2 luni pentru vemurafenib versus 9,6 luni în grupul dacarbazinei, adică o **creștere de 3,6 luni în favoarea vemurafenib**.

Tabel I Supraviețuirea globală pentru pacienți naivi la tratament cu melanom pozitiv la mutația V600

| Tratament | Vemurafenib | Dacarbazină | HR (95% CI) | Nr. pacienți care au realizat <i>cross-over</i> |
|----------------|-------------|-------------|------------------|---|
| Nr. decese (%) | | | | |
| 30.12.2010 | 43 (13) | 75 (22) | 0,37 (0,26-0,55) | 0 |
| 31.03.2011 | 78 (23) | 122 (36) | 0,44 (0,33-0,59) | 50 (15%) |
| 03.10.2011 | 159 (47) | 175 (52) | 0,62 (0,49-0,77) | 81 (24%) |

Rezultate privind SFP:

- la 286 pacienți s-a înregistrat progresia bolii sau deces: vemurafenib 104, dacarbazină 182,
- SFP vemurafenib=5,32 luni [4,86-6,57] iar SFP dacarbazină=1,61 luni [1,58-1,74].

Rezultate privind obiectivele secundare:

- cea mai bună rată de răspuns: 48,4% (răspunsuri complete și 47,5% parțiale) pentru vemurafenib și 5,5% (răspunsuri parțiale) pentru dacarbazină; 37% pacienți din grupul vemurafenib prezentau patologie stabilă vs. 24,1% pacienți din grupul dacarbazinei,
- întârzierea răspunsului: durata mediană a răspunsului a fost 1,45 luni pentru vemurafenib și 2,72 luni pentru dacarbazină,
- durata răspunsului: 5,49 luni pentru vemurafenib; pentru dacarbazină nu a fost atinsă.

Datele privind siguranța sunt limitate datorită perioadei scurte de monitorizare (durata mediană de tratament a fost 3 luni).





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Referitor la efectele adverse, tratamentul a fost întrerupt de 6% dintre pacienții tratați cu vemurafenib comparativ cu 4% dintre cei tratați cu dacarbazină, din cauza evenimentelor adverse. S-a înregistrat reducerea sau suspendarea tratamentului la 38% pacienți din grupul vemurafenib față de doar 9% în grupul dacarbazinei.

Efecte adverse raportate în grupul vemurafenib (incidență $\geq 30\%$) care au prezentat o frecvență mai mică în grupul dacarbazinei ($\leq 4\%$) au fost:

- artralgie (49%),
- oboseală (33%),
- erupții cutanate (36%),
- reacții de foto-sensibilitate (30%),
- emeză (30%),
- alopecie (35%).

Apariția unui carcinom celular cu celule scuamoase a fost raportată de 40 pacienți (12%) tratați cu vemurafenib și un singur pacient din grupul dacarbazinei.

2.Vemurafenib ca tratament de linia a doua în melanom cu mutație BRAF pozitivă

A fost prezentat **studiul clinic NP22657 (BRIM-2)**, de fază II, cu un singur braț, multicentric, multinațional, la care au participat 132 pacienți diagnosticați cu melanom metastatic pozitiv la mutația BRAF V600, care au primit cel puțin un tratament anterior.

Obiectiv principal: procentul pacienților care au prezentat răspuns global (complet sau parțial)

Obiective secundare:

- durata răspunsului,
- întârzierea răspunsului,
- SFP,
- SG,
- siguranță.

Rezultate:

- mediana vârstei a fost 52 ani, 19% dintre pacienți > 65 ani,
- 61% bărbați,
- 99% caucazieni,
- 61% prezentau o tumoare de stadiu M1c (prognostic slab),
- 51% au urmat o terapie de primă linie care a eșuat,
- 49% au urmat cel puțin două tratamente anterioare (27% au primit 2 cicluri de tratament și 22% 3 sau mai multe cicluri),
- 39,4% dintre tratamente au inclus interleukină-2 și 5,3% ipilimumab sau tremelimumab (anticorp monoclonal CTLA4),



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- rata de răspuns global după 6,87 luni (valoare mediană) a fost 52% (69/132),
- valoarea mediană a SFP=6,1 luni,
- mediana SG nu a fost atinsă la data analizei,
- o rată de răspuns înregistrată a fost similară cu cea din analiza principală (53%) după 12,9 luni de monitorizare iar valoarea mediană a SG a fost de 15,9 luni,
- 9 dintre cei 132 pacienți înrolați au avut tumori pozitive la mutația V600K; dintre aceștia 3 au prezentat răspuns parțial, 3 stabilitatea bolii, 2 progresia bolii și unul nu a putut fi evaluat,
- au fost raportate 24,2% cazuri de carcinom celular cu celule scuamoase.

Concluzii

Evaluarea beneficiului terapeutic al vemurafenibului ca **tratament de primă linie** în melanom s-a realizat pe baza datelor obținute dintr-un studiu deschis, randomizat în care vemurafenib a fost comparat cu dacarbazina în tratamentul a 675 pacienți naivi la tratament diagnosticați cu melanom neresectabil (stadiu IIIc) sau metastatic (stadiul IV) pozitiv la mutația BRAF V600.

În brațul vemurafenib a fost observată **creșterea** următorilor indicatori (valori mediane):

- ◆ 1,48 luni pentru/SG,
- ◆ 3,6 luni pentru/de SG după 9 luni de monitorizare,
- ◆ 3,71 luni pentru SFP,
- ◆ 48,4% răspuns global (47,5% răspuns parțial) vs 5,5% (doar răspunsuri parțiale) în grupul dacarbazinei, $p < 0,0001$,
- ◆ 37% cazuri/pacienți cu boală stabilă în grupul vemurafenib față de 24,1% pentru dacarbazină.

Ca tratament de a doua linie, eficacitatea și siguranța vemurafenib au fost evaluate în baza datelor provenite dintr-un studiu de fază II, non-comparativ care a inclus 132 pacienți diagnosticați cu melanom metastatic pozitiv la mutația BRAF V600 tratați cu cel puțin un tratament anterior.

S-au obținut următoarele rezultate:

- răspunsul global a fost 52% după 6,87 luni de monitorizare (valoare mediană),
- SFP a fost 6,1 luni iar SG =15,9 luni după 12,9 luni de monitorizare,
- datele privind siguranța sunt limitate datorită perioadei scurte de monitorizare (aproximativ 3 luni),
- 20% dintre cazurile tratate cu vemurafenib au raportat carcinoame cutanate scuamoase,
- alte evenimente adverse, clasificate drept foarte comune (incidență $\geq 30\%$) au fost: artralgie, reacții de fotosensibilitate, greață și alopecie.

Comisia de Transparență a concluzionat cu privire la:

- ❖ **beneficiul real**





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- melanomul reprezintă un cancer de piele cu potențial metastatic puternic care poate pune în pericol viața, pe termen scurt sau mediu, când avansează sau prezintă metastaze complicate,
 - vemurafenib reprezintă o opțiune terapeutică de linia I sau II în melanomul pozitiv la mutația BRAF care prezintă un **raport modest beneficiu/risc**,
 - managementul melanomului cutanat a fost considerat o prioritate pentru sănătatea publică în Franța, conform Planului pentru Cancer 2009-2013,
 - impactul vemurafenibului asupra morbidității și mortalității este moderat și negativ în termeni de calitate a vieții (datorită problemelor de siguranță); medicamentul ar putea oferi doar un răspuns parțial la această problemă de sănătate publică;
 - există foarte puține alternative medicamentoase în melanomul neresectabil sau metastatic pozitiv la mutații BRAF V600, de aceea, beneficiul real al vemurafenib a fost considerat substanțial,
- ❖ **beneficiul adițional** a fost considerat **moderat** (ASMR III) ca urmare a efectului de ameliorare a SG și SFP, profilului de siguranță (cu mențiunea unui risc crescut de apariție al unui alt cancer de piele) și a acțiunii țintite a acestui produs.

Concluzia Comisiei de Transparență a fost că medicamentul cu DCI Vemurafenibum prezintă un **beneficiu terapeutic important** ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600. S-a recomandat includerea în lista DCI-urilor rambursabile utilizate în ambulatoriu și spital. Procentul de compensare propus a fost 100%.

2.2. NICE

Medicamentul cu DCI Vemurafenibum a fost evaluat de autoritatea competentă din Marea Britanie ca opțiune terapeutică în melanomul inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600 [4].

Informațiile privind eficacitatea clinică pentru vemurafenib au fost obținute în principal din studiul clinic BRIM 3 ale cărui rezultate s-a considerat că pot fi generalizate în practica clinică din Marea Britanie.

În raport se menționează că progresul terapeutic pentru melanomul în stadiu avansat a fost scăzut iar vemurafenib este un medicament inovativ care aduce un beneficiu semnificativ în această patologie.

Comitetul de Experți a luat în considerare 4 date în care studiul a fost întrerupt, pacienții au schimbat tratamentul trecând de la dacarbazină la vemurafenib (sau altă terapie: ipilimumab sau inhibitori BRAF, dacă nu s-a înregistrat un răspuns obiectiv în ceea ce privește evoluția bolii) datorită progresiei bolii și au fost realizate analize intermediare:

- decembrie 2010,
- martie 2011- 15% participanți au trecut de la tratamentul cu dacarbazină la vemurafenib,
- octombrie 2011 – 24% pacienți au realizat cross-over,
- februarie 2012 – 34% pacienți au schimbat tratamentul.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

S-a observat că vemurafenib s-a dovedit semnificativ statistic superior dacarbazinei în ceea ce privește SG și SFP, indiferent de data analizei intermediare.

Beneficiile administrării de vemurafenib pe termen lung sunt incerte și nu există dovezi care să indice că după oprirea tratamentului cu vemurafenib se va înregistra o progresie mai rapidă a bolii decât după dacarbazină.

Valoarea mediană estimată pentru SFP (evaluată la 549 pacienți) a fost 5,32 luni în grupul vemurafenib și 16,1 luni în grupul dacarbazinei (în decembrie 2010).

Tratamentul cu vemurafenib a determinat, comparativ cu dacarbazina, o **creștere semnificativ statistică a SFP** (valoare mediană) de **5,3 luni** (risc relativ-HR=0,38, 95%CI 0,32-0,46) precum și o **creștere a SG de 3,3 luni** (HR=0,76, 95%CI 0,63-0,93) conform datelor obținute în februarie 2012. **Rata de răspuns** la tratamentul cu vemurafenib **a fost 5,6% în februarie 2012** comparativ cu 0,9% în decembrie 2010.

Speranța medie de viață în melanomul inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600 în special pentru cei care prezintă metastaze la distanță (cum sunt pacienții care formează populația studiului) a fost de **3 până la 9 luni** și se consideră puțin probabil să depășească 24 de luni.

Rezultatele obținute din studiul BRIM 3 arată că tratamentul cu **vemurafenib determină o prelungire a vieții cu cel puțin 3 luni suplimentare** față de terapia standard. Populația eligibilă pentru tratamentul cu vemurafenib este mică în Anglia și Țara Galilor (mai puțin de 1000 pacienți/an).

Vemurafenib prezintă un raport beneficiu/risc acceptabil.

În concluzia raportului se menționează că **vemurafenib este recomandat** ca opțiune în tratamentul melanomului inoperabil sau metastatic pozitiv la mutația BRAF V600, dacă producătorul oferă discount-ul agreeat conform Schemei de Acces pentru Pacienți.

2.3. SMC

Autoritățile competente din Scoția au evaluat tehnic medicamentul cu DCI Vemurafenib ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu melanom inoperabil sau metastatic pozitiv la mutația BRAF V600. Au fost publicate două rapoarte de evaluare în urma analizei datelor rezultate din studiul clinic deschis, de fază III, BRIM 3.

Rambursarea nu a fost recomandată, conform primului raport publicat în anul 2012, deoarece deși s-a considerat că vemurafenibum administrat ca tratament de primă linie determină ameliorarea semnificativă a SG și SFP comparativ cu un regim chimioterapic care cuprinde un singur agent, producătorul nu a prezentat o analiză economică suficient de robustă, din perspectiva raportului cost/beneficiu, pentru a obține acceptul SMC [5].

Vemurafenib a fost reevaluat un an mai târziu, la solicitarea companiei, pentru aceeași indicație.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În acest al doilea raport publicat în anul 2013 se prezintă prognoza slabă, de 1-5 ani, cu rată de supraviețuire 26% și respectiv < 15% [6,7].

Dovezile privind eficacitatea și siguranța administrării vemurafenibului provin din studiul BRIM 3, descris anterior în raport.

Eșantionarea s-a făcut conform:

- stadializării Comitetului American de Oncologie (IIIC, M1a, M1b sau M1c),
- în funcție de scorul ECOG (0 sau 1),
- regiunea geografică (America de Nord, Europa de Vest, Australia, Noua Zeelandă sau alte regiuni),
- nivelului normal sau crescut al lactat dehidrogenazei serice.

În protocol se menționează că au fost administrate și medicamente antiemetice și factori de stimulare ai creșterii granulocitare.

Rezultate:

- 13% decese în grupul vemurafenib și 22% în grupul dacarbazinei, HR deces=0,37 (95%CI 0,26-0,55), HR progresia bolii=0,26 (95%CI 0,20-0,33),
- valoarea mediană estimată a SFP=5,3 luni vemurafenib versus 1,6 luni dacarbazină,
- SG și SFP au crescut semnificativ pentru vemurafenib față de dacarbazină în toate subgrupurile,
- 48% dintre pacienții cuprinși în brațul vemurafenib au prezentat un răspuns confirmat comparativ cu 5,5% în brațul dacarbazinei,
- valoarea mediană pentru timpul de răspuns a fost 1,45 luni la vemurafenib versus 2,7 luni la dacarbazină,
- nu s-au înregistrat diferențe între grupuri în ceea ce privește calitatea vieții (parametrii urmăriți au fost: Evaluarea Funcțională a Terapiei Canceroase în Melanom= FACT-M, scorul durerii măsurat pe o scală analog vizuală și performanța globală),
- 38% dintre pacienții tratați cu vemurafenib și 16% dintre cei care au primit dacarbazină au raportat evenimente adverse care au determinat modificarea dozei sau întreruperea tratamentului,
- 50% pacienți tratați cu vemurafenib și 30% pacienți tratați cu dacarbazină au prezentat evenimente adverse de grad cel puțin 3 sau mai mare,
- evenimente adverse severe au apărut în 33% din cazuri versus 16%,
- s-au înregistrat 2 decese în grupul vemurafenib și 1 în grupul dacarbazinei.

Incidența evenimentelor adverse pentru vemurafenib și dacarbazină a fost:

- artralgie 56% și 4%,
- iritație 41% și 2%,
- oboseală 46% și 35%,
- fotosensibilitate 41% și 5%,
- valori crescute la testele funcției hepatice 26% și 6%,
- greață 38% și 45%,



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- neutropenie 12% și <1%,
 - neoplasm cutanat al celulelor scuamoase 19% și <1%,
 - keratoacantom 11% și <1%,
 - papilom cutanat 28% și și <1%,
 - nou melanom primar raportat la 8 pacienți din grupul vemurafenib.

În august 2013 compania solicitantă a emis o scrisoare de avertizare asupra riscului de progresie a afecțiunilor maligne asociate cu mutația RAS, în care se recomandă utilizarea cu precauție la pacienții cu neoplasme anterioare sau concomitente, asociate cu mutația RAS. Au fost raportate de asemenea cazuri de erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) pentru care tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt.

Prognosticul melanomului avansat este, în general, slab iar mediana supraviețuirii, aproximativ 7 luni. Pacienții sunt relativ tineri, vârsta medie la diagnostic a fost 57 de ani.

Concluzia experților evaluatori a fost **recomandarea** rambursării medicamentului vemurafenib la pacienții adulți diagnosticați cu melanom avansat (nerezectabil sau metastatic) pozitiv la mutația BRAF V600 cu următoarele restricții:

- **tratament de primă linie,**

-includerea în Schema de Acces a Pacienților (PAS) din Scoția în vederea obținerii unui raport cost/eficacitate favorabil.

2.4. IQWIG

Medicamentul cu DCI Vemurafenib a fost evaluat de Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficiență în Asistența Medicală conform raportului publicat în februarie 2012 [8].

Studiul care a stat la baza analizei beneficiului adițional prezentat de vemurafenib versus dacarbazină pentru pacienții adulți diagnosticați cu melanom nerezectabil sau metastatic pozitiv la mutația BRAF V600 a fost BRIM3.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel II Prezentarea studiului clinic BRIM 3

| Studiu/Design | Populație | | | Nr. pacienți randomizați | | | | Durată | | | Localizare și perioadă | | Obiective primare și secundare | | | | |
|---|---|------------------|---------|--|-------------|--|---------|---|----------|------------------|--|--------------------------------|--|---|--|---|---|
| | N | Vârstă, ani (SD) | Sex f/m | Scor ECOG 0 | Scor ECOG 1 | Clasificarea cu implicarea ganglionilor limfatici și a metastazelor Nerezectabil | | | | Nr.metast. n (%) | | LDH ↑ la începutul stud. n (%) | Timpul de la diagnostic Mediana luni (min-max) | Întreruperi 30.12.2010 n (%) | | | |
| Grup | N | Vârstă, ani (SD) | Sex f/m | 0 | 1 | Std III C | M1a | M1b | M1c | <3 | ≥3 | | | | | | |
| Randomizat, controlat, deschis, cu braț paralel | Adulți care nu au primit tratament anterior sistemic pentru cancer și au fost diagnosticați cu melanom metastatic confirmat histologic (nerezectabil stadiu IIIC sau IV) pozitiv la mutație BRAF V600 | | | N=337 Vemurafenib 4 cpr.film. (960 mg) dimineața și seara (1920 mg/zi) N=338 Dacarbazinum 1000 mg/m ² supraf.corporală la fiecare 3 săptăm | | | | Tratament concomitent - alte terapii antineoplazice, - radioterapie pentru tratamentul paliativ al durerii determinate de metastaze osoase preexistente | | | Tratamentul a fost administrat până la înregistrarea: - progresiei bolii, - toxicității inacceptabile Analiza intermediară planificată inițial în 31.12.2010, după producerea a 50% dintre evenimentele așteptate (decese): 98 din 196 Datele au fost analizate și în alte două perioade: 31.03.2011 și 03.10.2011 | | | 104 centre din Australia, Canada, Elveția, Franța, Germania, Israel, Italia, Olanda, Marea Britanie, Noua Zeelandă, Suedia, SUA | | 01/2010-12/2010 Înrolarea primului pacient până la întreruperea clinică („clinical cut-off”) | Primare: SG, SFP Secundare: - durerea, - aspecte privind calitatea vieții, - evenimente adverse |
| Vemurafenibum | 337 | 55 (14) | 41/59 | 229 (68) | 108 (32) | 20 (6) | 34 (10) | 62 (18) | 221 (66) | 185 (56) | 145 (44) | 142 (42) | 3,0 (0-109) | 113 (33,6) | | | |
| Dacarbazinum | 338 | 53 (14) | 46/54 | 230 (68) | 108 (32) | 13 (4) | 40 (12) | 65 (19) | 220 (65) | 181 (55) | 149 (45) | 142 (42) | 3,0 (0-184) | 206 (71,3) | | | |



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Datele fără pacienți care au întrerupt înainte de primul tratament al studiului. Procentele cuprind toți pacienții care au primit un tratament (336 pacienți din brațul vemurafenib și 289 pacienți din brațul dacarbazina).

Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului au fost: progresia bolii (vemurafenib 26%, dacarbazină 58% dintre pacienți, în fiecare caz în raport cu numărul de pacienți care au primit un tratament), deces, evenimente adverse, refuzul tratamentului, retragerea consimțământului și încălcarea protocolului.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, f: femeie; LDH: lactat dehidrogenază; m: masculin; max: maxim; min: minim, n: numărul de pacienți din categoria; N: numărul de pacienți randomizați; RCT: studiu randomizat, controlat; SD: deviatia standard

Tabel III Rezultatele privind supraviețuirea globală

| Rezultat Data întreruperii | Vemurafenibum | | Dacarbazinum | | Vemurafenibum vs Dacarbazinum | |
|---|------------------|--|------------------|----------------------|-------------------------------|------------|
| | N | KM [95%CI] luni | N | KM [95%CI] luni | HR [95%CI] | valoarea p |
| Prima analiză a datelor obținute din studiul clinic | | | | | | |
| 30.12.2010 Fără excluderea pacienților care au schimbat tratamentul ^a | 336 ^b | 9,23 [8,05; nu a fost atins] | 336 ^b | 7.75 [6.28;10.28] | 0.37 [0.26; 0.55] | < 0.001 |
| A doua analiză a datelor obținute din studiul clinic | | | | | | |
| 31.03.2011 Fără excluderea pacienților care au trecut de pe un braț de tratament pe altul ^c | 337 | Nu a fost atins [9,59; nu a fost atins] | 338 | 8.80 [7.33;10.28] | 0.47 [035; 0.62] | < 0.001 |
| 31.03.2011 Cu excluderea pacienților care au trecut de pe un braț de tratament pe altul ^c | 337 | Nu a fost atins [9,59; nu a fost atins] | 338 | 7.89 [7.26;9.63] | 0.44 [033; 0.59] | < 0.001 |
| A treia analiză a datelor obținute din studiul clinic | | | | | | |
| 03.10.2011 Fără excluderea pacienților care au trecut de pe un braț de tratament pe altul ^c | 337 | 13.2 [12; 15] | 338 | 9.9 [9.1; 12.2] | 0.67 [0.54; 0.84] | < 0.001 |
| 03.10.2011 Cu excluderea pacienților care au trecut de pe un braț de tratament pe altul ^c | 337 | 13.2 [12; 15] | 338 | 9.6 [7.9; 11.8] | 0.62 [0.49; 0.77] | < 0.001 |

a: A fost deja posibilă trecerea la un tratament alternativ pentru melanom din cauza progresiei bolii înainte de prima întrerupere. În conformitate cu informațiile din documentele prezentate, nici o analiză de sensibilitate cu cenzurarea pacienților care au apelat la tratament a fost efectuată, deoarece rezultatele au fost în mod adecvat robuste.

b: Pentru prima întrerupere pe 30.12.2010, au fost analizați 336 pacienți din ambele brațe de tratament, randomizați cu cel puțin 2 săptămâni înainte. Pentru următoarele analize, au fost luați în considerare toți pacienții.

c: Trecerea pacienților din brațul dacarbazină în brațul vemurafenib (cross-over) a fost permisă după primele date cut-off.

CI: interval de încredere; HR: rata riscului; KM: Kaplan-Meier estimatorul a supraviețuirii mediane; N: numărul de pacienți randomizați; RCT: studiu randomizat, controlat; vs : versus



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel IV Rezultate privind morbiditatea și calitatea vieții

| Rezultat Instrument Subscală | Vemurafenibum | | Dacarbazinum | | Vemurafenibum vs Dacarbazinum | |
|---|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|---------------------------------------|------------|
| | Scor la începutul studiului | | Scor la începutul studiului | | Diferența efectului pe grupe SE | valoarea p |
| | N | KM [95%CI] luni | N | KM [95%CI] luni | | |
| Morbiditate | | | | | | |
| Scala durerii VAS ^b | 319 | 2.2 (0.1) | 264 | 2.4 (0.2) | -0.39 (0.33) ^c | 0.235 |
| Calitatea vieții | | | | | | |
| FACT-M ^d Sănătate | | | | | | |
| Fizică | 337 | 22.1 (0.32) | 285 | 21.8 (0.37) | 2.32 (0.80) ^e | 0.004 |
| Emoțională | 319 | 17.1 (0.24) | 277 | 15.3 (0.30) | -1.38 (0.48) ^e | 0.004 |
| Funcțională | 320 | 17.3 (0.35) | 278 | 16.7 (0.41) | 0.57 (0.68) ^e | 0.403 |
| Socială | 325 | 22.9 (0.29) | 283 | 22.8 (0.25) | 0.07 (0.59) ^e | 0.906 |
| Simptome ale melanomului, alte afectări | 325 | 51.1 (0.49) | 282 | 50.4 (0.56) | 1.56 (1.08) ^e | 0.148 |

a: Schimbările între brațele de tratament de la începutul studiului au fost comparate folosind o analiză repetată cu factori de interacțiune pentru VAS și toate subscalele FACT-M "tratament", "vizita" și "tratament/vizita". Deoarece în brațul dacarbazina doar câțiva pacienți au fost disponibili pentru evaluare după ciclul 6a (12 pacienți la ciclul 9), modelul conținea numai evaluările de până la Ciclul 6. Analiza măsurilor repetate s-a bazat pe un total de 558 de pacienți pentru FACT-M și 553 pentru VAS în ambele grupuri decât cazurile observate după ciclul 6.

b: Scara a fost împărțit în 10 trepte de la 0 (fără durere) la 10 (cea mai mare durere posibilă).

c: Diferența între grupuri privind scorurile VAS pentru perioada de tratament de la începutul studiului până la Ciclul 6.

d: O schimbare pozitivă denotă o îmbunătățire. Efectele pozitive denotă o calitate mai bună a vieții pentru grupul vemurafenib decât pentru grupul dacarbazina, efectele negative, o calitate a vieții mai slabă pentru grupul vemurafenib decât pentru grupul dacarbazina.

e: diferența privind modificările pe parcursul perioadei de tratament de la începutul studiului până la Ciclul 6.

FACT-M: Evaluarea funcțională a tratamentului cancerului Melanoma; N: numărul de pacienți analizați; SE: eroare standard; VAS: scala analogă vizuală; vs: versus



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel V Rezultate privind reacțiile adverse

| Rezultat Clasa de organe și sisteme (SOC) ^a Termen Preferat (PT) ^b | Vemurafenibum | | Dacarbazinum | | Vemurafenibum vs Dacarbazinum | |
|--|---------------|---|--------------|---|-------------------------------|-------------------------|
| | N | Pacienți care prezintă evenimente n (%) | N | Pacienți care prezintă evenimente n (%) | RR [95%CI] ^e | Valoarea p ^d |
| EA | 336 | 326 (97) | 282 | 253 (90) | 1.08 [1.00; 1.13] | < 0.001 |
| CTCAE grad ≥3 | 336 | 168 (50) | 282 | 86 (30) | 1.64 [1.33; 2.01] | < 0.001 |
| EAS | 336 | 110 (33) | 282 | 45 (16) | 2.05 [1.51; 2.79] | < 0.001 |
| EA care determină discontinuarea tratamentului | 336 | 19 (6) | 282 | 12 (4) | 1.33 [0.66; 2.69] | 0.446 |
| EA comune | 336 | 213 (63) | 282 | 182 (65) | 0.98 [0.87; 1.11] | 0.783 |
| Gastrointestinale | 336 | 213 (63) | 282 | 182 (65) | | |
| Greață | 336 | 101 (30) | 282 | 115 (41) | | |
| Diaree | 336 | 84 (25) | 282 | 34 (12) | | |
| Emeză | 336 | 50 (15) | 282 | 67 (24) | | |
| Constipație | 336 | 32 (10) | 282 | 65 (23) | | |
| Probleme cutanate și subcutanate | 336 | 302 (90) | 282 | 53 (19) | 4.78 [3.74; 6.11] | < 0.001 |
| Eczeme | 336 | 121 (36) | 282 | 3 (1) | | |
| Alopecie | 336 | 117 (35) | 282 | 6 (2) | | |
| Reacții de fotosensibilitate | 336 | 101 (30) | 282 | 10 (4) | | |
| Prurit | 336 | 74 (22) | 282 | 4 (1) | | |
| Hiperkeratoză | 336 | 67 (20) | 282 | 0 (0) | | |
| Probleme musculoscheletale și de conectivitate tisulară | 336 | 225 (67) | 282 | 67 (24) | 2.82 [2.26; 3.52] | < 0.001 |
| Artralgie | 336 | 165 (49) | 282 | 9 (3) | | |
| Probleme ale sistemului nervos | 336 | 152 (45) | 282 | 67 (24) | 1.90 [1.50; 2.42] | < 0.001 |
| Migrenă | 336 | 72 (21) | 282 | 26 (9) | | |
| Neoplasme benigne, maligne și nespecificate (inclusiv ciști și polipi) | 336 | 144 (43) | 282 | 25 (9) | 4.83 [3.26; 7.17] | < 0.001 |
| Papiloame cutanate | 336 | 62 (18) | 282 | 0 (0) | | |
| Carcinoame scuamoase cutanate | 336 | 40 (12) | 282 | 1 (<1) | | |
| Keratoacantom | 336 | 27 (8) | 282 | 0 (0) | | |
| Keratoză seboreică | 336 | 24 (7) | 282 | 3 (1) | | |
| Probleme metabolice și de nutriție | 336 | 74 (22) | 282 | 33 (12) | 1.88 [1.29; 2.75] | < 0.001 |
| Problemesanguine și ale sistemului limfatic | 336 | 32 (10) | 282 | 51 (18) | 0.53 [0.35; 0.80] | 0.002 |
| Neutropenie | 336 | 2 (<1) | 282 | 32 (11) | | |
| Anemie | 336 | 17 (5) | 282 | 15 (5) | | |
| Trombocitopenie | 336 | 4 (1) | 282 | 14 (5) | | |

a În conformitate cu sistemul de codificare MedDRA.

b: Numai PT care au apărut la ≥ 20% dintre pacienți dintr-un grup sunt afișate. În SOC "Tumori benigne, maligne și nespecificate" și "Tulburări hematologice și limfatice", toate PT cu o frecvență ≥ 5% sunt prezentate

c: Calculele Institutului



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

d: calculul Institutului, testul exact necondiționat (metoda CSZ).

EA: eveniment advers; CSZ: convexe, simetrie, z-scor; CTCAE: Criterii comune Terminologie pentru evenimente adverse; CI: interval de încredere; MedDRA: Medical Dictionary pentru activități de reglementare; n: numărul de pacienți cu un eveniment; N: numărul de pacienți din populația de siguranță; PT: termenul preferat; RCT: studiu randomizat, controlat; RR: risc relativ; EAS: eveniment advers grav; SOC: sistem de clasă de organe; vs: versus

Pe parcursul întregii perioade de observare, tratamentul cu vemurafenibum a determinat o prelungire semnificativă a SG comparativ cu dacarbazina, deci s-a considerat că există o **indicație de beneficiu suplimentar** pentru vemurafenibum vs dacarbazinum.

„Durerea” a fost singurul rezultat înregistrat referitor la morbiditate (în sensul simptomelor sau complicațiilor cauzate de boală). Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă statistic a scorului durerii sub tratament cu vemurafenib și dacarbazină deci **nu a fost demonstrat beneficiul adițional** al vemurafenibului față de dacarbazină în ceea ce privește acest criteriu (durerea).

O diferență semnificativă statistic între grupurile de tratament a fost demonstrată numai pentru două din cele 5 criterii, conform chestionarului FACT-M utilizat și anume pentru „starea de sănătate fizică” - în favoarea vemurafenibului și „starea de sănătate emoțională” – în defavoarea vemurafenibului. Nu a fost demonstrat niciun beneficiu adițional sau o afectare mai puțin pronunțată a calității vieții pentru vemurafenib comparativ cu dacarbazina.

Rata evenimentelor adverse severe CTCAE de grad ≥ 3 și a evenimentelor adverse severe a fost mai mare la pacienții din brațul vemurafenib decât în cel al dacarbazinei. Diferența a fost considerată semnificativă statistic în fiecare caz. Conform rezultatelor obținute există indicația unui afectări mai pronunțate produse de vemurafenib comparativ cu dacarbazina.

Nu a fost constatată o diferență statistic semnificativă între vemurafenib și dacarbazină referitor la proporția pacienților care prezintă reacții adverse ce impun discontinuarea tratamentului.

Un număr mai mare de pacienți încadrați în grupul vemurafenibum față de dacarbazină, a raportat probleme cutanate și subcutanate, musculoscheletale și tulburări ale țesutului conjunctiv, disfuncții la nivelul sistemului nervos, neoplasme benigne, maligne și nespecifice, probleme metabolice și de nutriție.

Proporția pacienților care au prezentat probleme hematologice și limfatice a fost mai mare în brațul dacarbazinei față de vemurafenib. Greața, emeza și constipația au fost mai comune sub dacarbazină în timp ce diareea, sub vemurafenib.

Referitor la reacțiile adverse, raportările pentru vemurafenib au fost superioare comparativ cu dacarbazina.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel VI – Beneficiul suplimentar al vemurafenibului versus dacarbazina

| | Estimarea efectului [95%CI] ^a , cuantila perioadei de timp până la înregistrarea evenimentului sau raportul evenimentelor vemurafenibum vs.dacarbazinum Valoarea p Probabilitate | Derivarea măsurii |
|--|---|---|
| Mortalitate Supraviețuirea globală | <p>Prima analiză din 30.12.2010 HR: 0.37 [0.26; 0.55] mediana 9.23 vs. 7.75 luni</p> <p>Analiza intermediară din 31.03.2011 Fără excluderea pacienților care au schimbat tratamentul^b- HR:0.47 [0.35; 0.62] mediana: nu a fost atinsă vs. 8.80 Cu excluderea pacienților care au schimbat tratamentul^b- HR:0,44 [0.33-0.59] mediana: nu a fost atinsă vs. 7.89</p> <p>Analiza intermediară din 03.10.2011 Fără excluderea pacienților care au schimbat tratamentul^b- HR:0.67 [0.54; 0.84] mediana: 13.2 vs. 9.9 Cu excluderea pacienților care au schimbat tratamentul^b- HR:0,62 [0.49-0.77] mediana: 13.2 vs. 9.6</p> <p>valoarea p (pentru toate întreruperile) < 0,001</p> | Răspuns: perioada de supraviețuire CI ₀ <0,85 Beneficiul adițional: major |
| Morbiditate Scala durerii VAS | Fără diferență statistic semnificativă | Beneficiul adițional nu a fost demonstrat |
| Calitatea vieții FACT-M | Diferențe semnificativ statistice în 2 din 5 subscale (stare de sănătate fizică și emoțională); dimensiunea efectului nu a depășit pragul de irelevanță; nu a fost disponibil un scor global | Beneficiul adițional nu a fost demonstrat |
| Evenimente adverse EA | RR ^c 1.08 [1.04; 1.13] 97% vs. 90% RR ^d 0.92 [0.89; 0.97] p < 0.001 Probabilitate: indicație | Evenimente adverse care nu sunt serioase/severe Clo ≥ 0.90 Nu a fost dovedit riscul mai mare sau mai mic de agravare |
| EA cu grad CTCAE≥3 | RR ^c 1.64 [1.33; 2.01] 50% vs. 30% RR ^d : 0.61 [0.50; 0.75] p < 0.001 Probabilitate: indicație | Evenimente serioase serioase/severe Clo< 0.75 Risc crescut, major |
| EAS | RR ^c 2.05 [1.51; 2.7] 33% vs. 16% RR ^d : 0.49 [0.36; 0.66] p< 0.001 Probabilitate: indicație | Evenimente serioase serioase/severe Clo< 0.75 Risc crescut, major |
| EA care determină discontinuarea tratamentului | RR ^c 1.33 [0.66;2.69] p=0.446 | Risc de agravare nu a fost dovedit |

a: În conformitate cu criteriile de includere, pacienții cu melanom metastatic, confirmat histologic (stadiul IIIC inoperabil sau stadiul IV) au fost înrolați în studiu. În conformitate cu RCP vemurafenib este aprobat pentru pacienții cu melanom inoperabil sau metastatic, fără restricție de severitate. Din moment ce acest lucru include, de asemenea, pacienții din etapele anterioare (inoperabil I-III B, metastatic IIIa, IIIb și metastatic, dar rezecabil IIIC melanom), populația de studiu nu acoperă în întregime indicația terapeutică. Rămâne neclar dacă efectele observate pot fi aplicate la acești pacienți.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

b: Trecerea pacienților din brațul dacarbazina în brațul vemurafenib (cross-over) a fost permisă după primele date de întrerupere
c: calculul Institutului, proporția evenimentelor vemurafenib vs. dacarbazina.
d: calcul al Institutului, proporția evenimentelor dacarbazină vs. vemurafenib (direcția de efect inversat pentru a obține gradul de beneficiu suplimentar).
e: rău mai mare nu a fost dovedit, pentru că limita superioară a intervalului de încredere peste pragul specificat de 0,90.
f: Valoarea exactă este 0.7495.
Evenimente adverse: EA; CI: interval de încredere; Cio: limita superioară a CI; CTCAE: Criterii comune Terminologie pentru evenimente adverse; FAPT-M: Evaluarea funcțională a tratamentului cancerului Melanoma; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier estimatorul a supraviețuirii mediane; RR: risc relativ; EAG: evenimente adverse grave; VAS: scala analogă vizuală; vs : versus

Din cauza riscului substanțial cauzat de evenimente adverse grave și grave, experții evaluatori din cadrul IQWIG au decis că beneficiul adițional al vemurafenibum față de cel mai potrivit comparator este "considerabil" și nu "major", cum solicitase compania.

În concluzia raportului s-a decis că există o indicație a unui **beneficiu suplimentar considerabil** pentru vemurafenib comparativ cu dacarbazină (cel mai potrivit comparator) la pacienții adulți cu melanom BRAF V600 mutație-pozitivă, inoperabil sau metastatic.

2.5. GB-A

Comitetul Federal a publicat pe site-ul propriu rezoluția pentru medicamentul cu DCI Vemurafenib [9]. Datele care au stat la baza indicației privind **beneficiul adițional considerabil** al vemurafenibum comparativ cu dacarbazina, pentru tratamentul pacienților diagnosticați cu melanom nerezecabil sau metastatic pozitiv la mutația BRAF V600 sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabel VII – Rezultatele studiului în concordanță cu obiectivele¹

| Nr.crt | Obiectiv | Estimarea efectului [95%CI] vemurafenibum vs.dacarbazinum | Perioada de timp până la incident, diferența absolută ² | Valoarea p |
|---------------------------|--|---|--|------------|
| Mortalitate | | | | |
| 1 | 30 Decembrie 2010 Supraviețuirea globală | HR 0.37 [0.26; 0.55] | 9.23 vs. 7.75 DA = 1.5 luni | <0.001 |
| 2 | 31 Martie 2011 Fără excluderea pacienților cross-over Cu excluderea pacienților cross-over | HR 0.47 [0.35; 0.62] HR 0.44 [0.33; 0.59] | nu a fost atins vs. 8.80 nu a fost atins vs. 7.89 | <0.001 |
| 3 | 3 Octombrie 2011 Fără excluderea pacienților cross-over Cu excluderea pacienților cross-over | HR 0.67 [0.54; 0.84] HR 0.62 [0.49; 0.77] | 13.2 vs. 9.9, DA = 3.3 luni 13.2 vs. 9.6, DA = 3.6 luni | <0.001 |
| Morbiditate | | | | |
| | Scorul durerii VAS ^{3,4} | | Diferența: -0.39 | 0.235 |
| Calitatea vieții | | | | |
| | FACT-M ⁴ | | Compania farmaceutică nu a trimis o evaluare validă | |
| Evenimente adverse | | | | |
| | EA ⁵ | RR 1.08 [1.04; 1.13] | 97.0% vs. 89.7% | <0.001 |
| | EA cu grad CTCAE ≥ 3 | RR 1.64 [1.33; 2.01] | 50% vs. 30.5% | <0.001 |



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

| | | | |
|---|----------------------|-----------------|--------|
| EAS | RR 2.05 [1.51; 2.79] | 32.7% vs. 16.0% | <0.001 |
| Întreruperea tratamentului datorită EA | RR 1.33 [0.66; 2.69] | 5.7% vs. 4.3% | 0.446 |
| Tulburări gastrointestinale (greață, diaree, vomă, constipație) | RR 0.98 [0.87; 1.11] | 63% vs. 65% | 0.783 |
| Probleme cutanate sau subcutanate (eczemă, alopecie, fotosensibilitate, prurit, hiperkeratoză) | RR 4.78 [3.74; 6.11] | 90% vs. 19% | <0.001 |
| Probleme la nivelul sistemului musculoscheletic, țesutului conjunctiv sau osos (artralgie) | RR 2.82 [2.26; 3.52] | 67% vs. 24% | <0.001 |
| Probleme la nivelul sistemului nervos (migrenă) | RR 1.90 [1.50; 2.42] | 45% vs. 24% | <0.001 |
| Neoplasme benigne, maligne sau nespecifice (inclusive cisturi sau polipi, papilom cutanat, carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoacantom, keratoză seboreică) | RR 4.83 [3.26; 7.17] | 43% vs. 9% | <0.001 |
| Probleme metabolice și de nutriție | RR 1.88 [1.29; 2.75] | 22% vs. 12% | <0.001 |
| Probleme hematologice și limfatice (neutropenie, anemie, trombocitopenie) | RR 0.53 [0.35; 0.80] | 10% vs. 18% | 0.002 |

DA = diferența absolută, CTCAE = criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse, FACT-M = evaluare funcțională a terapiei cancerului - melanom, HR = rata hazard, CI = interval de încredere, RR = risc relativ, EA = eveniment advers, VAS = scala analog vizuală

¹ Datele din evaluarea dosarului A12-08 pentru vemurafenib realizată de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG).

² Diferența absolută; Cifrele indicate doar pentru diferențe semnificative.

³ Diferența medie pe scala durerii.

⁴ Până la ciclul 6 (aproximativ 15 săptămâni după începerea tratamentului).

⁵ Numărul de pacienți cu cel puțin un eveniment advers relevant

Comitetul Federal Comun a aprobat rambursarea medicamentului cu DCI Vemurafenib în indicația tratamentul pacienților adulți diagnosticați cu melanom nerezectabil sau metastatic pozitiv la mutația BRAF V600.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Vemurafenibum, este rambursat în 21 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Oncologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu melanom metastazat sunt următoarele [10]:

- ✚ metastaze, în tranzit (puține, pTXN2cM0):
 - îndepărtare chirurgicală (grad de recomandare C),
 - radioterapie (C),



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- ✚ metastaze în tranzit (multiple > 5, pTXN2cM0):
 - perfuzarea extremităților (D),
 - radioterapie (D),
 - T-Vec (Talimogene laherparepvec) (D),
 - electrochimioterapie (D),
 - terapie sistemică (D),
 - ✚ locoregionale LNs-noduli limfatici (pTxN1a, 2a):
 - discuție privind disecția regională a ganglionilor limfatici și includerea într-un studiu clinic (B),
 - tratament suplimentar cu interferon alfa (B),
 - ✚ locoregionale LNs (pTxN2b, 2c, 3):
 - limfadenectomie radicală (C) și radioterapie în cazul rezecției incomplete,
 - participare la studiul clinic (C)
 - ✚ metastaze solitare în sistemul nervos central (pTxNxM3):
 - ✓ îndepărtare prin neurochirurgie (D),
 - ✓ iradiere stereotactică (D), care, în funcție de localizare poate fi considerată terapie de primă intenție sau alte tratamente locale,
 - ✓ participare la studii clinice
 - ✚ metastaze solitare la nivelul plămânului/ficatului/rinichilor sau în alte locații (pTxNxM1):
 - îndepărtare chirurgicală (D),
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (D)
 - ✚ metastaze multiple (pTxNxM1a-1c):
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (B)
 - ✚ metastaze osoase dureroase (pTxNxM1a-1c):
 - ◆ participare la studii clinice,
 - ◆ radioterapie (C),
 - ◆ agenți de modificare a osului.

În patologia localizată tratamentul cuprinde:

- excizarea largă a tumorilor primare cu o marjă de siguranță de 0,5 cm pentru melanomul in situ, de 1 cm în cazul tumorilor cu o grosime de până la 2 mm și de 2 cm pentru tumori de grosime mai mare [II,B],
 - biopsia LN de santinelă în melanom cu grosimea tumorii > 1 mm și/sau ulcerare este recomandată pentru o stadializare precisă [II,B]; această etapă este discutabilă în cazul pacienților pT1b cu tumoare de grosime > 0,75 mm,
-
-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
- melanom rezectabil stadiu III trebuie evaluat în vederea inițierii terapiei cu interferon [II,B]; analize pe subgrupuri au indicat că pacienți care prezintă implicare nodală regională microscopică și/sau ulceratii primare sunt mai susceptibili pentru a beneficia de IFN adjuvant; în stadiul IIIB și mai mare este încurajată participarea la trialuri clinice,
 - îndepărtarea chirurgicală sau iradierea stereotactică a recurenței locoregionale sau a metastazelor singulare distante trebuie să fie luate în considerare pentru pacienții care se potrivesc, ca o opțiune terapeutică care permite controlul potențial pe termen lung al patologiei [III,C].
Terapia patologiei sistemice metastazate stadiu IV include:
 - screening-ul metastazelor sau al tumorii primare pentru detecția mutației BRAF V600;
 - opțiunile terapeutice din prima și a doua linie sunt:
 - anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab),
 - ipilimumab,
 - anticorp anti-CTLA4 pentru toți pacienții,
 - combinații inhibitoare BRAF/MEK în melanomul BRAF mutant [II,B],
 - dacă nu sunt disponibile studii clinice sau compuși nou autorizați, se administrează medicamente cu activitate citotoxică ca DTIC (dacarbazină) sau temozolamidă [III,C].

Ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2016 menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru melanomul metastazat sau nerezectabil [11]:

- ✚ tratament de linia I:
 - ❖ imunoterapie
 - monoterapie anti-PD 1: pembrolizumab, nivolumab (categoria 1),
 - nivolumab/ipilimumab,
 - ❖ terapie țintită dacă există mutație BRAF; de preferat dacă se urmărește un răspuns clinic rapid:
 - tratament asociat:- dabrafenib/trametinib (categoria 1),
-**vemurafenib**/cobimetinib (categoria 1),
 - monoterapie: **vemurafenib**, dabrafenib (categoria 1);
 - ❖ participare la studii clinice,
- ✚ tratament de linia a doua (progresia patologiei sau beneficiu clinic maxim pentru tratament țintit BRAF)
 - status de performanță PS 0-2
 - ✓ monoterapie anti PD-1: pembrolizumab, nivolumab;
 - ✓ nivolumab/ipilimumab,
 - ✓ ipilimumab (categoria 1),
 - ✓ **terapie țintă în cazul mutației BRAF:**
 - ◆ tratament asociat: dabrafenib/trametinib, **vemurafenib**/cobimetinib,





MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ◆ monoterapie: **vemurafenib**, dabrafenib,
 - ✓ doze crescute IL-2,
 - ✓ biochimioterapie (categoria 2B),
 - ✓ agenți citotoxici,
 - ✓ imatinib pentru tumori cu mutații activatoare ale C-KIT,
 - ✓ participare la studii clinice,
 - PS 3-4 – cel mai bun tratament suportiv,
- ✚ alte tratamente sistemice
- citotoxice pentru patologia metastazică: dacarbazină, temozolamidă, paclitaxel, paclitaxel legat de albumină, carboplatin/paclitaxel,
 - biochimioterapie pentru patologia metastazică:
 - dacarbazină sau temozolamidă,
 - cisplatină sau carboplatină ± vinblastină sau nitrozuree,
 - IL-2,
 - interferon alfa-2b (categoria 2B);
 - biochimioterapie pentru tratamentul adjuvant al bolii cu risc crescut:
 - dacarbazină
 - cisplatină,
 - vinblastină,
 - IL-2,
 - Interferon alfa-2b (categoria 2B).

Solicitantul a propus dabrafenibum ca medicament comparator.

DCI Dabrafenibum a fost evaluat de către Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale și a primit decizie de includere condiționată de încheierea contractului cost-volum cu CNAS.

Întrucât dabrafenibum este supus unui contract cost-volum cu un preț mai mic decât este listat în Canamed considerăm că nu se poate realiza o comparație de preț cu acesta.

5. PUNCTAJ

| Criteria de evaluare | Punctaj | Total |
|---|---------|-------|
| 1. Evaluări HTA internaționale | | |
| 1.1.HAS - BT 1 | 15 | 45 |
| 1.2. NICE - aviz pozitiv după negocierea prețului conform schemei de acces a pacienților SMC - aviz pozitiv cu restricția tratament de primă linie în melanomul melanom avansat (nerezectabil sau metastatic) pozitiv la | 15 | |



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

| | | |
|--|------------------|-----------|
| mutația BRAF V600 | | |
| 1.3. IQWIG- există raport de evaluare publicat G-BA- rezoluția a fost publicată | 15 | |
| 2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 21 țări | 25 | 25 |
| 3. Costurile terapiei – nu există comparator | 0 | 0 |
| TOTAL PUNCTAJ | 70 puncte | |

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 în vigoare, medicamentul cu DCI Vemurafenibum întrunește punctajul de **admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Vemurafenibum indicat în monoterapie monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- HAS, *AVIS du 3 octobre 2012 du ZELBORAF 240mg comprimé pelliculé*, CT 12121, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf, accesat în iulie 2016;
- Keith T. et al. *Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma*. N Engl J Med 2010; 363: 809-19;
- INCa, *INCa programme for the prospective detection of biomarkers emerging in lung cancer, colorectal cancer and melanoma: a new approach for rapid access to targeted therapies* INCA June 2010;
- NICE *Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma, Technology Appraisal Guidance 269/December 12th 2012*, accesat at: www.nice.org.uk/guidance/ta269/resources/vemurafenib-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-brafv600-mutationpositive-malignant-melanoma-82600560390085;
- SMC, *Vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf)*, SMC No. 792/12, www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vemurafenib_Zelboraf_FINAL_August_2012_Amended_06.09.09_for_website.pdf;
- SMC, *Vemurafenib 240mg film-coated tablet (Zelboraf)*, SMC No. 792/12 www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/vemurafenib_Zelboraf_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2013_f_or_Website.pdf;
- European Medicines Agency (EMA) *European Public Assessment Report. Vemurafenib (Zelboraf®)*. 15/12/2011, EMEA/H/C/002409 www.ema.europa.eu;
- IQWiG *Reports-Commission no. A12-08, Vemurafenib, Benefit assessment according to 35a Social Code Book V*, www.iqwig.de/download/A12-08_Vemurafenib_Extract-of-dossier-assessment.pdf;



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
9. GBA - *Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII – Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a, Vemurafenib*, accesat la http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-30/Vemurafenib_ENG.pdf;
 10. ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26:126-132;
 11. National Comprehensive Cancer Network, *Melanoma*, NCCN Guidelines, version 2.2016, available at www.nccn.org/patients.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

