



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DABRAFENIBUM/TRAMETINIBUM

INDICAȚIE DABRAFENIBUM:

- *în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic*
- *în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie*

INDICAȚIE TRAMETINIBUM:

- *în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic*
- *în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie*

Data depunerii dosarului

28.06.2024

Numărul dosarului

21144/21145

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: DABRAFENIBUM/TRAMETINIBUM

1.2. DC: Finlee 10 mg comprimate dispersabile / Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală

1.3. Cod ATC: L01EC02/L01EE01

1.4. Data eliberării APP: 15 noiembrie 2023/ 5 ianuarie 2024

1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited, Irlanda

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică: comprimate dispersabile / pulbere pentru soluție orală

Medicament	Finlee 10 mg comprimate dispersabile	Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală
Forma farmaceutică	comprimat dispersabil	pulbere pt. soluție orală
Concentrație	10 mg	0,05 mg/ml
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	1 flacon (210 comprimate dispersabile) și 2 măsuri dozatoare	cutie x 1 fl x 180 ml x 1 adaptor x 1 seringă dozatoare pt. adm. orală ce conține 12g pulb.

1.8. Preț conform avizelor Ministerului Sănătății nr. AR 10339/12.06.2024 și AR 10541/17.06.2024:

Medicament	Finlee 10 mg comprimate dispersabile	Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	9137,13	2494,33
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	43,51	2494,33

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică Finlee 10 mg comprimate dispersabile:

Gliom de grad mic

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Gliom de grad mare

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie.

Indicație terapeutică Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală

Gliom de grad mic

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Gliom de grad mare

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie.

Finlee 10 mg comprimate dispersabile

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Finlee trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Înaintea tratamentului cu Finlee, pacienților trebuie să li se confirme prezența mutației BRAF V600E, evaluată cu un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă astfel de dispozitiv marcat CE nu este disponibil, confirmarea BRAF V600E trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Finlee este utilizat în asociere cu trametinib pulbere pentru soluție orală. A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru dozele de trametinib pulbere pentru soluție orală.

Finlee nu se va înlocui cu alte forme de prezentare ale dabrafenib deoarece nu s-a demonstrat bioechivalența acestora.

Doze: Doza recomandată de Finlee cu administrare zilnică de două ori pe zi este stabilită în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Tabelul 1: Regimul de dozare în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală*	Doza recomandată (mg dabrafenib) cu administrare zilnică de două ori pe zi	(Doza recomandată) (număr de comprimate a 10 mg) de două ori pe zi
8 până la 9 kg	20 mg	2
10 până la 13 kg	30 mg	3
14 până la 17 kg	40 mg	4
18 până la 21 kg	50 mg	5
22 până la 25 kg	60 mg	6
26 până la 29 kg	70 mg	7
30 până la 33 kg	80 mg	8
34 până la 37 kg	90 mg	9
38 până la 41 kg	100 mg	10
42 până la 45 kg	110 mg	11
46 până la 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Se rotunjește valoarea greutății corporale până la următorul kg întreg, dacă este necesar.
 Nu a fost stabilită doza recomandată la pacienții cu greutate corporală sub 8 kg.
 Vă rugăm să consultați RCP pentru trametinib pulbere pentru soluție orală, „Doze” și „Mod de administrare”, pentru recomandări de scheme terapeutice pentru tratamentul cu trametinib atunci când este administrat în asociere cu Finlee.



Durata tratamentului

Tratamentul cu Finlee trebuie continuat până la progresia bolii sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani cu gliom, fapt pentru care continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient, conform evaluării de către medic.

Doze omise sau administrate cu întârziere

Dacă se omite o doză de Finlee, aceasta trebuie administrată numai dacă sunt mai mult de 6 ore până la următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea Finlee, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie administrată la următoarea oră programată.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului.

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului, atunci atât doza de dabrafenib cât și doza de trametinib trebuie reduse simultan sau administrarea dozelor trebuie întreruptă temporar sau oprită definitiv. Excepțiile în care sunt necesare ajustări ale dozei numai pentru unul dintre cele două tratamente sunt detaliate mai jos pentru uveită, neoplazii non-cutanate cu mutație RAS (în principal, legate de dabrafenib), scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS), ocluzia venei retiniene (OVR), desprinderea epiteliului pigmentar retinian (DEPR) și boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (în principal, legate de trametinib).

Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului nu sunt recomandate în cazul reacțiilor adverse asociate neoplaziilor cutanate.

Atunci când reacțiile adverse ale unei persoane sunt abordate terapeutic în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și în cazul reducerii acesteia. Doza de dabrafenib nu trebuie să depășească doza recomandată indicată în Tabelul 1.

Mod de administrare

Finlee este destinat administrării orale. Finlee trebuie administrat fără alimente, cu minimum o oră înainte de masă sau la două ore după masă. Se poate alăpta și/sau administra formulă pentru bebeluși dacă este necesar, dacă pacientul nu poate tolera administrarea în condiții de repaus alimentar.

Se recomandă ca dozele de Finlee să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de Finlee.

Dacă un pacient nu poate înghiți și are montat un tub nazogastric, se pot administra comprimatele Finlee sub formă de suspensie prin tub.



Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Spexotras trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de tratamentul cu Spexotras, pacienților trebuie să li se confirme prezența mutației BRAF V600E, evaluată cu un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă un astfel de dispozitiv marcat CE nu este disponibil, confirmarea BRAF V600E trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Spexotras este utilizat în asociere cu dabrafenib comprimate dispersabile. A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru dozele de dabrafenib comprimate dispersabile.

Doze: Doza recomandată de Spexotras cu administrare zilnică o dată pe zi este stabilită în funcție de greutatea corporală (Tabelul 2).

Tabelul 2: Regimul de dozare în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală*	Doza recomandată	
	Volumul de soluție orală (ml) cu administrare zilnică o dată pe zi	care corespunde cu mg trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 până la 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 până la 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 până la 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 până la 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 până la 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 până la 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 până la 33 kg	20 ml	1 mg
34 până la 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 până la 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 până la 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 până la 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥51 kg	40 ml	2 mg

*Se rotunjește valoarea greutății corporale până la următorul kg întreg, dacă este necesar.
Nu a fost stabilită doza recomandată la pacienții cu greutate corporală sub 8 kg.
Vă rugăm să consultați RCP pentru dabrafenib comprimate dispersabile, „Doze” și „Mod de administrare”, pentru recomandări de scheme terapeutice pentru tratamentul cu dabrafenib atunci când este administrat în asociere cu Spexotras.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Spexotras trebuie continuat până la progresia bolii sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani cu gliom, fapt pentru care continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient, conform evaluării de către medic.

Doze omise sau administrate cu întârziere



Dacă se omite o doză de Spexotras, aceasta trebuie administrată numai dacă sunt mai mult de 12 ore până la următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea Spexotras, nu trebuie administrată o doză suplimentară, în schimb se așteaptă până la momentul administrării dozei următoare programate și se administrează doza obișnuită.

Mod de administrare

Spexotras este destinat administrării orale. Pulberea Spexotras trebuie să fie reconstituită de către farmacist, pentru a se obține soluția orală, înainte de a fi administrată. Înainte de administrarea primei doze, se recomandă ca un profesionist din domeniul sănătății să discute cu pacientul sau cu persoana care are grijă de pacient despre modul de administrare a dozei zilnice prescrise de soluție orală.

Spexotras trebuie administrat fără alimente, cu minimum o oră înainte de masă sau la două ore după masă. Se poate alăpta și/sau administra formulă pentru bebeluși dacă pacientul nu poate tolera administrarea în condiții de repaus alimentar.

Se recomandă ca dozele de Spexotras să fie administrate la aceleași ore în fiecare zi, utilizând seringă pentru administrare orală reutilizabilă furnizată în ambalaj. Doza zilnică unică de Spexotras trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Dacă un pacient nu poate înghiți și are montat un tub nazogastric, se poate administra soluția orală Spexotras prin tub.

Testare BRAF V600E: Nu au fost evaluate eficacitatea și siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib la pacienții cu gliom testat negativ pentru mutația BRAF V600E.

Desemnare orfană CE

Comisia Europeană (CE), prin deciziile Community Register of orphan medicinal products (COMP) nr. 9082/09.12.2020 și nr.9086/09.12.2020, a acordat **desemnare orfană** pentru DCI „Mesilat de dabrafenib” și respectiv, pentru DCI „Trametinib dimetil sulfoxid” pentru indicația „*Tratamentul gliomului*”.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Novartis Pharma Services Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarelor depuse pentru medicamentele cu DCI DABRAFENIBUM (DC FINLEE 10 mg comprimate dispersabile) și DCI TRAMETINIBUM (Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală), administrate în asociere, pentru indicația terapeutică, pentru DC FINLEE :

„Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie” și respectiv,

pentru DC SPEXOTRAS:

„Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului **cu statut de medicament orfan** sau pentru terapie avansată”.

GLIOMUL – GENERALITĂȚI: DESCRIEREA PATOLOGIEI

Conform OMS CNS5 (7), gliomele sunt clasificate în patru categorii distincte:

- gliome difuze de tip adult (majoritatea tumorilor cerebrale primare la adulți)
- gliome difuze de grad mic de tip pediatric, LGG (în general având un prognostic bun - gradul I și II OMS)
- gliome difuze de grad mare de tip pediatric, HGG (cu un prognostic slab - gradul III și IV OMS) și
- gliome astrocitare circumscrise (cu referire la modelul lor de creștere mai concentrat).

Gliomele reprezintă un grup divers de tumori primare ale SNC de origine glială. OMS clasifică gliomele de la gradul I până la gradul IV pe baza nivelului crescut de caracteristici histopatologice, cum ar fi atipia citologică, activitatea mitotică, proliferarea microvasculară și necroza.

Tumorile cerebrale sunt numite „primare” atunci când se dezvoltă din celule existente în creier (astrocite, oligodendrocite sau ependimocite) și „secundare” (sau „metastaze cerebrale”) atunci când rezultă din celule provenite dintr-un cancer dezvoltat în detrimentul unui organ (plămân, sân, rinichi etc.) și care au metastazat la nivelul creierului.

Tumorile cerebrale ale copilului pot apărea la orice vârstă, de la copilăria timpurie până la adolescență, cu un vârf al aparițiilor înregistrat între 0 și 10 ani. Se disting 3 tipuri principale de tumori, care cuprind împreună majoritatea tumorilor cerebrale: tumorile embrionare, tumorile gliale (sau „gliomele”) și ependimoamele.

Tumorile gliale (numite și „glioame”) se dezvoltă în țesuturile de susținere (celulele gliale) ale creierului sau ale măduvei spinării. Există aproape douăzeci de tipuri diferite de glioame la copii. Acest termen acoperă mai multe tipuri de tumori a căror agresivitate variază, de la tumori benigne numite „de grad mic” până la tumori maligne numite „de grad mare”. **Glioamele care afectează copiii sunt foarte diferite de cele care afectează adulții.**

Glioamele de grad mic (LGG)

LGG reprezintă un grup divers de tipuri de tumori diferite din punct de vedere histologic, care se disting istoric de HGG prin ratele lor mitotice mai mici. LGG este un grup eterogen de tumori cu diferite locații, subtipuri histologice, vârste la prezentare și comportament clinic.

Astrocitomul pilocitar este cel mai frecvent subtip histologic de LGG. Caracterizarea moleculară în evoluție dezvăluie că majoritatea LGG-urilor vor avea doar un număr mic de mutații, iar aceste mutații converg adesea spre activarea căii RAS/MAPK. Mutațiile BRAF V600E au fost identificate la 17% dintre LGG pediatrici. Pacienții cu LGG au de obicei o supraviețuire mai îndelungată. De la momentul diagnosticului, OS pentru perioada de 10 ani pentru pacienții pediatrici neselectați molecular cu LGG, este de 85-96%.

La pacienții pediatrici cu LGG care prezintă mutația BRAF V600E, datele retrospective sugerează că chimioterapia duce la rezultate nefavorabile pentru PFS și OS. În plus, pacienții cu LGG care au progresat la HGG secundar au mai multe șanse să fi prezentat mutația BRAF V600 la diagnosticul inițial al LGG.

Glioamele de grad mare (HGG)

HGG includ o varietate de leziuni eterogene cu histologii diferite, cele mai frecvente fiind astrocitomul anaplastic (gradul III OMS) și glioblastomul multiform (gradul IV OMS). Mutațiile BRAF V600E au fost identificate la 6% dintre HGG la copiii și adulții tineri.

Rezultatele pe termen lung pentru pacienții cu HGG pediatrice sunt slabe, în ciuda terapiei multimodale agresive cu neurochirurgie, radioterapie și chimioterapie. Din momentul diagnosticului, durata medie de supraviețuire pentru HGG este de aproximativ 9-15 luni la copii, iar supraviețuirea la 5 ani variază de la 10 la 35%. Independent de alți factori de prognostic cunoscuți, cum ar fi vârsta, localizarea tumorii și histologie, amploarea rezecției chirurgicale este unul dintre cei mai puternici predictorii de supraviețuire la copiii cu HGG.

Pentru HGG pediatric, mutația BRAF V600E este prezentă mai frecvent în subgrupurile cu prognostic favorabil ale acestei boli și nu apare la subgrupurile cu cel mai nefavorabil prognostic, cum ar fi cele la care patologia se dezvoltă din trunchiul cerebral. Astfel, mutația BRAF V600E la pacienții pediatrici nou diagnosticați cu HGG este asociată cu o OS îmbunătățită față de acei pacienți cu tumori care sunt de tip BRAF V600 sălbatic.

Epidemiologie

Glioamele pediatrice reprezintă aproximativ 46% din tumorile primare ale creierului și ale altor tumori ale SNC la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0-19 ani.

LGG-urile sunt tipuri rare de tumori pediatrice, cu o incidență de 1,71 cazuri la 100.000. HGG-urile sunt tumori și mai rare în rândul populației pediatrice, cu o incidență de 1,11 cazuri la 100.000. Aproximativ 350-400 de cazuri noi de HGG pediatric sunt diagnosticate anual, în Europa.

Managementul bolii

LGG

Obiectivele tratamentului pentru pacienții cu LGG sunt, în general, prelungirea supraviețuirii globale și a celei fără progresia bolii, reducând în același timp morbiditatea tratamentului. Îndepărtarea chirurgicală, atunci când este posibil, este adesea tratamentul de elecție. Amploarea rezecției este predictivă pentru intervalul de timp fără progresia bolii. Majoritatea pacienților vor experimenta în cele din urmă progresia bolii și vor avea nevoie de terapie post-chirurgicală.

Din cauza riscului potențial pentru efectele neurocognitive pe termen lung ale radioterapiei la pacienții pediatrici cu LGG, terapia post-chirurgicală include adesea chimioterapia cu carboplatină și vincristină, care a fost folosită în tratamentul sistemic al pacienților pediatrici cu LGG de zeci de ani și a fost utilizată ca tratament standard de îngrijire în mai multe studii mari.

Există mai multe scheme de tratament pentru administrarea carboplatinei cu vincristină în prima terapie sistemică a LGG pediatric, cele mai utilizate fiind protocolul COGA9952 și protocolul SIOP-LGG-2004. Nu au existat comparații randomizate ale acestor regimuri, dar par comparabile în ceea ce privește rezultatele generale. Pentru pacienții pediatrici neselectați din punct de vedere molecular cu LGG, care nu au putut fi vindecați prin rezecție chirurgicală și au fost înrolați în studii de chimioterapie, cum ar fi carboplatină cu regimuri de vincristină, rata de răspuns globală (ORR) la 6 luni a fost de 29%. Într-un studiu similar, ORR a fost de 35% la copiii și adolescenții neselectați cu LGG care au necesitat terapie sistemică cu carboplatină și vincristină.

HGG

Terapiile actuale pentru copiii cu HGG sunt limitate. Standardul actual de îngrijire pentru copiii nou diagnosticați cu HGG este rezecția chirurgicală totală, urmată de iradierea focală pe patul tumorii plus chimioterapie suplimentară. În rândul pacienților mai tineri (<3 ani), radioterapia nu este în general utilizată din cauza toxicității sale neurocognitive substanțiale. Acești pacienți sunt adesea tratați cu abordări care nu utilizează radiațiile, cum ar fi chimioterapia în monoterapie. Temozolomida este utilizată cel mai adesea în cazul bolii recurente. Cu toate acestea, în 5 studii care au evaluat monoterapia cu temozolomidă sau combinații pe bază de temozolomidă, rata de răspuns la HGG pediatric recurent sau refractar a variat între 0-12%.

În cazul unei deficiențe constituționale a genelor MMR, se poate administra imunoterapia cu un anti-PD1 sau combinația de cisplatină – irinotecan plus radioterapie. În cazul unei pseudoprogresii simptomatice, poate fi luat în considerare bevacizumab. După recidivă sau progresie, se discută o a doua intervenție chirurgicală.

Alternativele de linia a doua sunt combinația dabrafenib/trametinib (în cazul mutației BRAFV600E), terapiile țintite (inhibitor IDH, inhibitor EGFR, inhibitor NTRK, inhibitor mTOR), radioterapia, combinația lomustină/bevacizumab sau combinația rapamicină/irinotecan. De reținut că lomustina are autorizație de introducere pe piață în tratamentul paliativ sau adjuvant al tumorilor cerebrale (primare sau metastatice), utilizată de obicei în combinație cu radioterapia și/sau intervenția chirurgicală ca parte a polichimioterapiei.

De remarcat faptul că sunt în curs de dezvoltare alte medicamente care vizează în mod specific mutația BRAF V600. De exemplu, tovorafenib a primit recent aprobarea FDA în Statele Unite pentru LGG recidivat și refractar cu o mutație sau o fuziune BRAF sau o mutație BRAF V600.

Recomandările Ghidurilor NCCN 2024 de tratament sistemic al gliomelor pediatrice de grad mare sunt prezentate schematic în figura 1 de mai jos.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024 Pediatric Diffuse High-Grade Gliomas

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY^{a,b} (PARTICIPATION IN A CLINICAL TRIAL IS STRONGLY ENCOURAGED)

	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Adjuvant Therapy	RT + concurrent TMZ + adjuvant TMZ + lomustine ¹	RT + concurrent TMZ + adjuvant TMZ ² Age <3 years: • Chemotherapy only ▶ Cyclophosphamide/vincristine/cisplatin/etoposide ³ ▶ Vincristine/carboplatin/TMZ ⁴ • Targeted therapy only ▶ Targeted therapy including, but not limited to the following: – If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ – If TRK fusion-positive : • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ – If hypermutant tumor : • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹	RT ± concurrent TMZ ^{1,2} + adjuvant targeted therapy including, but not limited to the following: If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ If TRK fusion-positive: • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ If hypermutant tumor: • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹
Recurrent or Progressive Disease	Targeted therapy including, but not limited to the following: If BRAF V600E mutated: • Dabrafenib/trametinib ⁵ • Vemurafenib ⁶ If TRK-fusion positive: • Larotrectinib ⁷ • Entrectinib ⁸ If hypermutant tumor: • Nivolumab ^{9,10} • Pembrolizumab ¹¹	Reirradiation if feasible	For palliation: • Oral etoposide ¹² • Bevacizumab ^{13,c} • Nitrosoureas (lomustine or carmustine) ¹

^a Regimens and recommendations on this page are for those patients who elect not to participate in clinical trials.

^b Monitor (labs and/or imaging) as clinically indicated.

^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued

PGLIO-E
1 OF 2

Figura 1. Gidul NCCN 2024 de tratament sistemic al gliomelor pediatrice de grad mare



În prezent, temozolomida este singura substanță anticanceroasă **autorizată în UE** pentru HGG pediatric (pentru utilizare în boli recidivante sau progresive), deși se bazează în mare parte pe date privind eficacitatea la pacienții adulți.

EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ: STUDIUL CLINIC CDRB436G2201 – TADPOLE

Evaluarea eficacității și siguranței asocierii dabrafenib și trametinib se bazează pe un studiu clinic de fază 2 (CDRB436G2201 – TADPOLE) efectuat la copii și adolescenți (1-17 ani) care suferă de gliom pediatric de grad mic sau gliom pediatric de grad mare refractar. Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea activității antitumorale a asocierii dabrafenib-trametinib, în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv (ORR):

- într-o cohortă de pacienți cu gliom de grad mare și
- într-o altă cohortă de pacienți cu gliom de grad mic, comparativ cu chimioterapia duală carboplatină-vincristină.

TADPOLE este un studiu de fază 2, multicentric, deschis. Studiul a fost compus din 2 cohorte:

- Cohorta de pacienți pediatrici cu gliom de grad mare (HGG - gradele 3 și 4 conform OMS 2016), non-comparativă, al cărei obiectiv principal a fost evaluarea activității antitumorale a dabrafenibului în asociere cu trametinib la 41 de copii și adolescenți (1-17 ani) cu gliom de grad mare cu mutație BRAF V600 refractar sau recidivat;
- Cohorta de pacienți pediatrici cu gliom de grad mic (LGG - gradele 1 și 2 conform OMS 2016), comparativă, randomizați (2:1) versus bichimioterapie vincristină/carboplatină, al cărei obiectiv principal a fost să compare activitatea antitumorală a asocierii dabrafenib/trametinib față de carboplatină/vincristină la 110 copii și adolescenți (1-17 ani) care suferă de un gliom de grad mic cu mutație BRAF V600, după o intervenție chirurgicală, sau care nu este adecvat pentru intervenția chirurgicală și care trebuie să înceapă o primă linie de tratament sistemic.

Statusul mutației BRAF a fost identificat prospectiv printr-un test local sau printr-un test de reacție în lanț a polimerazei în timp real (*polymerase chain reaction* - PCR), efectuat de un laborator central atunci când nu a fost disponibil un test local. În plus, a fost efectuată testarea retrospectivă a probelor tumorale disponibile de către laboratorul central pentru a confirma mutația BRAF V600E.

Administrarea de dabrafenib și trametinib în cadrul studiului clinic a fost dependentă de vârstă și de greutatea corporală, dabrafenib administrându-se oral la o doză de 2,625 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârstă <12 ani și la o doză de 2,25 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste; trametinib a fost administrat oral la o doză de 0,032 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârsta <6 ani și la o doză de 0,025 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. Dozele de dabrafenib au fost limitate la 150 mg zilnic de două ori pe zi și dozele de trametinib la 2 mg zilnic o dată pe zi. Carboplatinul și vincristina au fost administrate în funcție de vârstă și de suprafața corporală, la doze de 175 mg/m², respectiv 1,5 mg/m², sub formă de perfuzii

săptămânale. Carboplatinul și vincristina au fost administrate într-o schemă de tratament de inducție cu durata de 10 săptămâni, urmată de opt cicluri a 6 săptămâni de terapie de întreținere.

Criteriul final principal de eficacitate în ambele cohorte a fost rata de răspuns global (ORR, suma răspunsurilor complete/RC și a răspunsurilor parțiale/RP confirmate), prin evaluarea efectuată de un comitet independent, pe baza criteriilor RANO (2017) pentru cohorta LGG și a criteriilor RANO (2010) pentru cohorta HGG. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții din ambele cohorte au finalizat cel puțin 32 săptămâni de terapie.

Schema studiului este prezentată în figura 2 de mai jos.

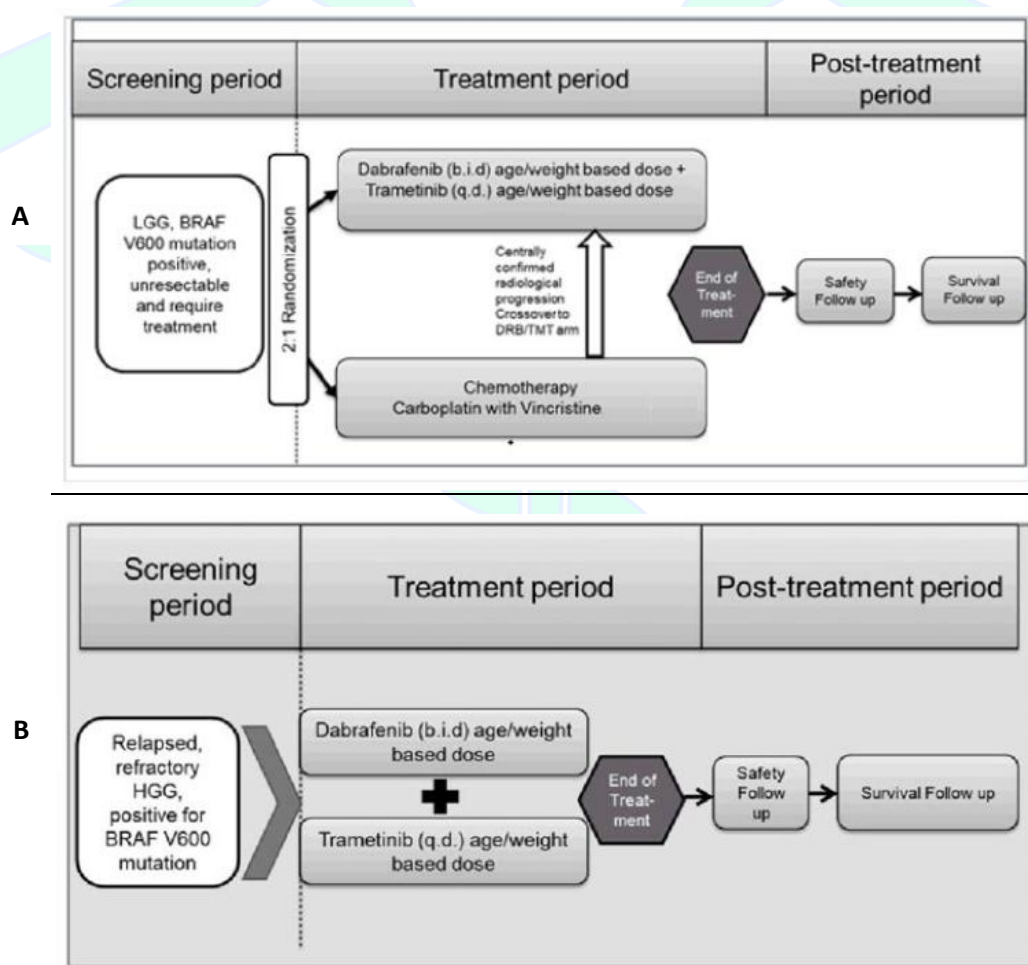


Figura 2. Schema studiului TADPOLE (A Cohorta LGG și B Cohorta HGG)

Gliom de grad mic, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 1 și 2 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mic, 110 pacienți au fost randomizați pentru dabrafenib plus trametinib (n=73) sau carboplatin plus vincristină (n=37). Vârsta medie a fost de 9,5 ani, cu 34 pacienți (30,9%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 36 pacienți (32,7%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 40 pacienți (36,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 60% au fost fete. Majoritatea pacienților (80%) au prezentat gliom de gradul 1 la diagnosticul inițial.

Cele mai frecvente patologii au fost astrocitomul pilocitic (30,9%), gangliogliomul (27,3%) și LGG nespecificate (*not otherwise specified* - NOS) (18,2%). Metastazele au fost prezente la 9 pacienți (8,2%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 91 pacienți (82,7%), dintre care procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 28 pacienți (25,5%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor a fost raportată la 36 pacienți (32,7%).

ORR pentru brațul dabrafenib plus trametinib a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic față de carboplatin plus vincristină. Testarea ierarhică ulterioară a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) față de chimioterapie (Tabelul 3).

La momentul analizei primare, efectuate după ce toți pacienții au finalizat cel puțin 32 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme, datele privind supraviețuirea globală (SG) erau încă imature (un deces a fost raportat în brațul carboplatin plus vincristină (C+V)).

Gliom de grad mare, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 3 și 4 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mare, cu braț unic de tratament, 41 pacienți cu HGG recidivant sau refractar au fost înrolați și tratați cu dabrafenib plus trametinib pentru o durată medie de 72,7 săptămâni. Vârsta medie a fost de 13,0 ani, cu 5 pacienți (12,2%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 10 pacienți (24,4%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 26 pacienți (63,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 56% au fost fete. Gradul histologic la diagnosticul inițial a fost gradul 4 la 20 pacienți (48,8%), gradul 3 la 13 pacienți (31,7%), gradul 2 la 4 pacienți (9,8%), gradul 1 la 3 pacienți (7,3%) și a lipsit la 1 pacient (2,4%). Cele mai frecvente patologii au fost glioblastomul multiform (31,7%), xantastrocitomul anaplastic pleomorfic (14,6%), HGG NOS (9,8%) și xantastrocitomul pleomorfic (9,8%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 40 pacienți (97,6%), dintre aceștia procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 24 pacienți (58,5%). Chimioterapia antineoplazică anterioară a fost raportată pentru 33 pacienți (80,5%). Radioterapia anterioară a fost raportată pentru 37 pacienți (90,2%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor în timpul tratamentului de studiu a fost raportată la 21 pacienți (51,2%).

ORR în această cohortă a fost de 56,1% (23/41), Î 95% (39,7%, 71,5%): RC la 12 pacienți (29,3%) și RP la 11 pacienți (26,8%). Durata medie a răspunsului (DR) a fost de 22,2 luni (Î 95%: 7,6 – NE), cu 15 pacienți (65,2%) cenzurați la momentul analizei primare (Tabelul 3).

Tabelul 3: Rezultatele obiectivelor primare și secundare selectate ale studiului TADPOLE

	Low-grade glioma cohort		High-grade glioma cohort
	dabrafenib plus trametinib (n=73)	carboplatin plus vincristine (n=37)	dabrafenib plus trametinib (n=41)
Primary analysis (data cut-off 23 August 2021)			
Median duration of follow up, months	18.9		25.1
ORR assessed independently, %	47%	11%	56%
Odds ratio (95% CI), p-value	7.19 (2.3 to 22.4) p<0.001		-

Median duration of response assessed independently, months	20.3	NE	22.2
Number of PFS events assessed independently	30	22	24
Median PFS assessed independently, months	20.1	7.4	9.0
Hazard ratio (95% CI)	0.31 (0.17 to 0.55) p<0.001		-
PFS free at 6 months	87%	58%	67%
PFS free at 12 months	67%	26%	44%
Number of deaths	0	1	14
Median OS, months	NE	NE	32.8
Final analysis (data cut-off 28 April 2023)			
ORR assessed independently, %	55%	16%	56%
Median PFS assessed independently, months	24.9	7.2	9.0
Number of deaths	0	1	17
Median OS, months	NE	NE	NE

CI = confidence interval; DOR = duration of response; NE = not estimable; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Profilul de toleranță

Cohorta HGG non-comparativă

Cei 41 de pacienți incluși în total au fost urmăriți în timpul studiului pentru o perioadă mediană (min – max) de 25,1 luni (11,7 – 41,1 luni). Toți pacienții au raportat cel puțin un eveniment advers (EA). EA raportate cel mai frecvent au fost febra (51,2%), cefaleea (34,1%), pielea uscată (31,7%), vărsăturile (29,3%), diareea (24,4%) și erupții cutanate (22,0%).

EA grave (EAS) au fost raportate la 28 de pacienți (68,3%). Cele mai frecvent raportate au fost durerile de cap și febra (7,3%, fiecare). Doi pacienți (4,9%) au întrerupt tratamentul din cauza unui EA (erupție cutanată). Au avut loc un total de 17 decese (41,5%), dintre care 15 din cauza progresiei bolii.

Cohorta LGG comparativă

Durata mediană a urmăririi (min – max) a fost de 39 de luni (28 – 55,5 luni). Toți pacienții din ambele grupuri au raportat cel puțin un eveniment advers (EA). EA raportate cel mai frecvent în grupul dabrafenib/trametinib și vincristină/carboplatină au fost: febră (75,3% și 18,2%), anemie (19,2% și 60,6%), vărsături (37,0% și 51,5%), scăderea numărului de neutrofile (15,1% și 48,5%), cefalee (54,8% și 27,3%), greață (28,8% și 51,5%), constipație (13,7% și 36,4%), scăderea numărului de globule albe (12,3% și 36,4%), oboseală (34,2% și 30,3%), neutropenie (13,7% și 30,3%) și reducerea trombocitelor (5,5% față de 30,3%).

EA de grad ≥ 3 au fost mai frecvente în grupul de chimioterapie (53,4% versus 93,9%) și au corespuns în principal cu toxicitatea hematologică.

EA grave (SAE) au fost raportate la 26 de pacienți (35,6%) din grupul D+T și 8 pacienți (24,2%) din grupul C+V. Cel mai frecvent raportat a fost febra (16,4% în grupul D+T și 11% în grupul C+V). Patru pacienți (5,5%) din grupul



D+T și 8 pacienți (24,2%) din grupul C+V au întrerupt tratamentul din cauza unui EA. În total, un singur deces datorat bolii a fost raportat în grupul C+V. Acest pacient a murit în timpul fazei de încrucișare.

Siguranța pe termen lung a acestei asocieri de medicamente nu este încă cunoscută la copiii și adolescenții tratați pe termen lung pentru LGG.

Studiul CDRB436G2401 (studiul PASS) este în prezent în curs de desfășurare; acesta își propune să evalueze efectul pe termen lung al dabrafenibului și/sau al trametinibului la copiii și adolescenții care au primit aceste tratamente în timpul unui studiu clinic (toleranță, efect asupra sănătății pe termen lung a copiilor, dezvoltare și creștere, efecte asupra dezvoltării scheletice și sexuale). Rezultatele sunt așteptate în 2027. Pe de altă parte, nu va permite monitorizarea pacienților care au beneficiat de tratamente în afara studiului.

Concluzii

În cohorta pediatrică cu gliom de grad mic LGG a studiului TADPOLE, tratamentul de primă linie cu dabrafenib plus trametinib a îmbunătățit semnificativ ORR și PFS atunci când au fost evaluate prin BICR (comitetul de evaluare independent), comparativ cu cel mai relevant comparator, reprezentat de vincristină plus carboplatină. La momentul analizei primare, a existat o îmbunătățire cu 36% a ORR și o îmbunătățire cu 12,7 luni a PFS; la analiza finală 39% și, respectiv, 17,7 luni, considerate relevante din punct de vedere clinic.

În cohorta pediatrică cu gliom de grad mare HGG recidivat sau refractar, ORR de 56% la analizele primare și finale a fost mai mare decât rata de 20% bazată pe rezultatele analizelor istorice, care au fost neselectate în ceea ce privește prezența mutațiilor BRAF. De remarcat că, deși impactul tratamentului asupra PFS și OS în cohorta HGG nu poate fi izolat, pare promițător pentru pacienții care, alături, au un prognostic slab.

Formularea comprimatelor dispersabile de dabrafenib și formularea de pulbere pentru soluție orală de trametinib ar ușura administrarea orală la copiii care pot avea dificultăți la înghițirea comprimatelor.

Limitări

Studiul TADPOLE a înrolat un număr mic de pacienți. Datele pentru pacienții tineri cu gliom de grad mare sunt deosebit de limitate, cu doar 5 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 6 ani și 2 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 2 ani din această cohortă. Deoarece gliomele sunt de natură eterogenă, rezultatele unui studiu mic ar putea să nu fie generalizabile la populația mai largă în practica clinică reală.

Cohorta HGG a avut un singur braț, ca urmare nu a existat posibilitatea de determinare a dimensiunii efectului tratamentului.

La momentul analizei finale a studiului TADPOLE, decesele înregistrate în ambele cohorte de studiu au fost în număr prea mic pentru a estima mediana OS. În cohorta HGG, cu un prognostic mai slab, 17 din 41 de pacienți au decedat, însă mediana OS nu a fost estimabilă. Prin urmare, dimensiunea efectului tratamentului asupra supraviețuirii rămâne neclară.,

Pacienții cu LGG din studiul TADPOLE au primit tratament sistemic de primă linie și este posibil ca rezultatele studiului să nu fie generalizabile la pacienții cărora li s-a administrat al doilea tratament sistemic sau un tratament ulterior. Nu există date comparative față de tratamente care pot fi utilizate ca a doua linie sau ca linii ulterioare în practică. ORR de 42% la cei 12 pacienți care au trecut la dabrafenib plus trametinib oferă câteva date limitate de eficacitate necontrolată în a doua linie.

De notat absența datelor comparative robuste pentru HGG și o lipsă semnificativă de perspectivă asupra toleranței pentru acest tratament administrat pe perioade lungi (câțiva ani), la pacienții copii și adolescenți tineri, în special pentru HGG.

PRECIZĂRI SETS

Novartis Pharma Services România SRL a depus la dosar autorizația nr.62/04.2023 de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentele cu DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate/Mekinist 2 mg comprimate filmate și DC Tafinlar 50 mg capsule/Tafinlar 75 mg capsule, administrate în asociere, pentru indicația „Gangliogliom”, pentru 1 pacient adult. Ulterior, autorizația a fost reînnoită la 6 luni, conform legislației în vigoare, în baza modificării nr.1/10.2023 pentru 1 pacient tratat activ și 5 pacienți potențiali tratabili. De asemenea, a fost emisă autorizația nr.84/04.2024 de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentele cu DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate/Mekinist 2 mg comprimate filmate și DC Tafinlar 50 mg capsule/Tafinlar 75 mg capsule, administrate în asociere, pentru indicația „Gangliogliom”, pentru 6 pacienți adulți, din care 1 pacient tratat activ și 5 pacienți potențial tratabili.

Prevederile legislative ale criteriului 2 de evaluare, pct.c), Tabelul nr.5 din OMS nr.861/2014 actualizat, menționează posibilitatea depunerii de către solicitant la dosar a autorizației de folosire în tratamente de ultimă instanță în România **pentru medicamentul orfan/terapie avansată evaluat pentru indicația depusă**.

În acest context, subliniem următoarele aspecte:

- Medicamentele evaluate sunt **medicamentele hibride** cu DC Finlee 10 mg comprimate dispersabile și DC Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală, medicamente similare cu medicamentele de referință cu DC Tafinlar 50 mg capsule/Tafinlar 75 mg capsule și DC Mekinist 0,5 mg comprimate filmate/Mekinist 2 mg comprimate, pentru care au fost acordate autorizațiile de folosire în tratamente de ultimă instanță amintite anterior, care conțin aceeași substanță activă mesilat de dabrafenib și respectiv, trametinib dimetil sulfoxid, dar care au concentrații și forme farmaceutice diferite (Art.699, pct.44 din Legea nr.95/2006 republicată);
- Astfel, chiar dacă desemnarea orfană a fost acordată de către CE pentru DCI „Mesilat de dabrafenib” și respectiv, pentru DCI „Trametinib dimetil sulfoxid” pentru indicația „*Tratamentul gliomului*” (Deciziile CE nr.9081 și 9086/09.12.2020), medicamentele pentru care EMA a acordat autorizația de punere pe piață pentru **tratamentul**

gliomului de grad mic și mare la pacienții pediatrici și adolescenți, sunt medicamentele cu DC Finlee 10 mg comprimate dispersabile (Decizia CE din 15.11.2023) și DC Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală (Decizia CE din 05.01.2024), administrate în asociere;

- În aceeași ordine de idei, medicamentele de referință Mekinist și Tafinlar nu au autorizație de punere pe piață acordată pentru tratamentul gliomului de grad mic și mare la pacienții pediatrici și adolescenți, respectiv pentru indicațiile de la punctul 1.9 depuse de către Novartis la dosar în vederea evaluării, fiind autorizate pentru tratamentul melanomului și NSCLC la **populația de pacienți adulți**. În plus, conform clasificării OMS CNS5 prezentată mai sus, gliomele sunt grupate în patru categorii distincte; prin urmare, gliomele care afectează copiii sunt foarte diferite de cele care afectează adulții.

În concluzie, SETS nu are posibilitatea de acordare a punctajului corespunzător criteriului 2, pct.c) al Tabelului 5, autorizațiile de folosire în tratamentele de ultimă instanță fiind acordate de ANMDMR pentru medicamentele Mekinist și Tafinlar care nu fac obiectul cererilor de evaluare, nu au statut de medicamente orfane și nu au APP acordat pentru tratamentul gliomului de tip pediatric, respectiv pentru indicațiile de la punctul 1.9 menționate în cererile de evaluare depuse la dosar.

2. PUNCTAJ

Tabelul nr. 5. - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criteria	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE, sau dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această afecțiune, sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
TOTAL	70

3. CONCLUZII

Glioamele de grad mic sunt patologii grave, rare, indolente, având un impact major asupra calității vieții pacienților prin impactul lor funcțional (în special asupra vederii și motricității). Glioamele de grad mare pun viața pacienților în pericol, în special în cazul progresiei după o primă linie de tratament cu radio-chimioterapie.

Asocierea FINLEE + SPEXOTRAS reprezintă o opțiune de tratament preferată față de chimioterapie pentru gliomul de grad mic cu o mutație BRAF V600E la copiii și adolescenții cu vârsta de un an și peste care necesită tratament sistemic și o opțiune de tratament pentru gliomul de grad mare cu o mutație BRAF V600E la copiii și adolescenții cu vârsta de 1 an și peste care au primit cel puțin un tratament anterior cu radioterapie și/sau chimioterapie.

Dabrafenib în asociere cu trametinib este o terapie orală care poate fi administrată la domiciliul pacientului, iar noile formulări ar permite o dozare precisă și o administrare ușoară la această populație de pacienți tineri. Acest lucru ar putea oferi un beneficiu imens pacienților și aparținătorilor prin reducerea poverii tratamentului, reducerea numărului de vizite și internări în spital și s-ar integra mai bine în normalitatea vieții de familie. Prin urmare, aceste beneficii pot îmbunătăți calitatea vieții pacienților, care ar putea duce o viață cât mai normală posibil.

Comparativ cu chimioterapia convențională în gliomul de grad mic, dabrafenib în asociere cu trametinib, ca tratament oral, elimină necesitatea administrării intravenoase (cu gestionarea acestora și a riscurilor asociate) și spitalizarea prelungită. Datele disponibile sugerează că aceste medicamente au un profil mai favorabil de efecte secundare pe termen scurt și sunt asociate cu mai puține evenimente de imunosupresie, nefrotoxicitate și ototoxicitate în comparație cu agenții de chimioterapie convenționali cei mai frecvent utilizați.

De remarcat că, durata optimă a tratamentului cu dabrafenib și trametinib este în prezent incertă, la fel ca și efectele secundare pe termen mai lung la această populație de copii și adolescenți. Deși profilul de siguranță pare favorabil, există mai puțină experiență clinică în utilizarea acestor medicamente la această populație tânără și ar fi necesară conștientizarea efectelor secundare potențial diferite și neașteptate.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentele cu DCI Dabrafenibum (DC Finlee 10 mg comprimate dispersabile) și DCI Trametinibum (DC Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală) administrate în asociere pentru indicațiile de la punctul 1.9, întrunesc punctajul de **includere condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, Sublista C, Secțiunea C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P3 : Programul național de oncologie.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentele cu DC Finlee 10 mg comprimate dispersabile (DCI Dabrafenibum) și DC Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală (DCI Trametinibum) administrate în asociere, pentru indicațiile terapeutice :

Indicație terapeutică Finlee 10 mg comprimate dispersabile:

„Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie”.

Indicație terapeutică Spexotras 0,05 mg/ml pulbere pentru soluție orală

„Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (low-grade glioma - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic”.

Spexotras în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (high-grade glioma - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie”.

Referințe bibliografice:

1. RCP FINLEE (Finlee, INN-dabrafenib (europa.eu))
2. RCP SPEXOTRAS (Spexotras, INN-trametinib (europa.eu))
3. Decizie COMP nr.9082/09.12.2020 (dec_150081_ro.pdf (europa.eu))
4. Decizie COMP nr.9086/09.12.2020 (dec_150083_ro.pdf (europa.eu))
5. EPAR FINLEE (Finlee; INN-dabrafenib (europa.eu))
6. EPAR SPEXOTRAS (Spexotras; INN-trametinib (europa.eu))
7. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary - PubMed (nih.gov)
8. NCCN 2024 - Pediatric Central Nervous System Cancers (Pediatric Central Nervous System Cancers - Guidelines Detail (nccn.org))
9. AVIZ HAS (FINLEE 10 mg / SPEXOTRAS 0,05 mg/mL, (has-sante.fr))
10. SMC ADVICE (<https://scottishmedicines.org.uk/media/8575/dabrafenib-finlee-final-august-2024-for-website.pdf>)

Raport finalizat în data de: 24.09.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu