



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: ENCORAFENIBUM**

***INDICAȚIE: în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600***

**Data depunerii dosarului**

**06.12.2023**

**Numărul dosarului**

**38202**

**77 puncte**



## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Encorafenibum

1.2.1. DC: Braftovi 75 mg capsule

1.2.2. DC: Braftovi 50 mg capsule

1.3 Cod ATC: L01EC03

1.4 Data reînnoirii APP: 23 iunie 2023

1.5. Deținătorul de APP: Pierre Fabre Medicament - Franța

1.6. Tip DCI: nouă

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

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>capsule</b>	
<b>Concentrații</b>	<b>75 mg</b>	<b>50 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>	
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al/PET/ hârtie cu 42 x 1 de capsule (doze unitare</b>	<b>cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al/PET/ hârtie cu 28 x 1 de capsule (doze unitare</b>

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat, cu ultima completare din data de 30.04.2024

	<b>Braftovi 75 mg capsule</b>	<b>Braftovi 50 mg capsule</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)</b>	<b>5606,46 lei</b>	<b>2531,33 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>133,48 lei</b>	<b>90,40 lei</b>

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Braftovi

### **Indicație terapeutică:**

**Encorafenib, este indicat: în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600.**

### **Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de encorafenib este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu binimetinib.

### Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib (vezi Tabelele 1, 3 și 4). Recomandările privind reducerea dozei de encorafenib sunt prezentate în Tabelul 1.

**Tabelul 1: Modificările dozei recomandate de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib în tratamentul melanomului**

<b>Nivelul dozei</b>	<b>Doza de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib</b>
<b>Doza inițială</b>	<b>Șase capsule de 75 mg (450 mg) o dată pe zi</b>
<b>Prima reducere a dozei</b>	<b>Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi</b>
<b>A doua reducere a dozei</b>	<b>Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi</b>
<b>Modificare ulterioară</b>	<b>Există date limitate pentru reducerea dozei la 100 mg. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 100 mg (două capsule de 50 mg) o dată pe zi.</b>

Administrarea de encorafenib într-o doză de 450 mg o dată pe zi ca medicament unic nu este recomandată. Dacă tratamentul cu binimetinib este întrerupt temporar, doza de encorafenib trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu binimetinib întrucât encorafenib nu este bine tolerat la doza de 450 mg ca medicament unic.

Dacă tratamentul cu binimetinib este oprit definitiv, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit. Dacă tratamentul cu encorafenib este întrerupt temporar (vezi Tabelele 3 și 4), tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt. Dacă tratamentul encorafenib este oprit definitiv, atunci tratamentul cu binimetinib trebuie oprit.

Dacă apar toxicități asociate tratamentului, dozele de encorafenib și binimetinib trebuie reduse sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită. Modificările dozei sunt necesare numai pentru binimetinib (reacțiile adverse asociate în principal cu binimetinib) în următoarele cazuri: dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR), ocluzia venoasă retiniană (OVR), boala pulmonară interstițială/pneumonita, disfuncția cardiacă, creșterea valorilor creatinfosfokinazei (CK) și rabdomioliza, precum și tromboembolia venoasă (TEV). Dacă apare una dintre aceste toxicități, vezi pct. 4.2 din RCP pentru binimetinib pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de binimetinib.

Modificările dozei în caz de reacții adverse sunt indicate mai jos și în Tabelele 3 și 4. Pentru neoplasme maligne cutanate primare nou diagnosticate: pentru encorafenib, nu este necesară nicio modificare a dozei.

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

Severitatea reacției adverse	Encorafenib
<i>Reacții cutanate</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 2</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă erupția cutanată tranzitorie se agravează sau nu se ameliorează în interval de 2 săptămâni cu tratament, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1, apoi reluat la aceeași doză.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 3</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză, în cazul unei prime apariții, sau la doză redusă, dacă este vorba despre o reacție recurentă de grad 3.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 4</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv
<i>Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 2</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval de 2 săptămâni în ciuda tratamentului suportiv, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză sau la doză redusă.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 3</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic, iar starea pacientului trebuie reevaluată săptămânal. Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la aceeași doză sau la doză redusă atunci când se atinge ameliorarea la gradul 0 sau 1.
<i>Uveită, inclusiv irită și iridociclită</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 1-3</li> </ul>	Dacă uveita de gradul 1 sau 2 nu răspunde la tratamentul ocular specific (de exemplu, tratament topic) sau în cazul uveitei de gradul 3, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și monitorizarea oftalmologică trebuie repetată în termen de 2 săptămâni. • Dacă uveita este de gradul 1 și se ameliorează la gradul 0, tratamentul trebuie reluat la aceeași doză. • Dacă uveita este de gradul 2 sau 3 și se ameliorează la gradul 0 sau 1, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. <ul style="list-style-type: none"> <li>Dacă nu are loc nicio ameliorare în termen de 6 săptămâni, monitorizarea oftalmologică trebuie repetată și tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 4</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv și monitorizarea oftalmologică trebuie efectuată în scop de urmărire.
<i>Prelungire a intervalului QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms, modificare ≤ 60 ms față de valoarea anterioară tratamentului</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt. Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la doză redusă atunci când QTcF ≤ 500 ms. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit în cazul a mai mult de o recurență.
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms, modificare de &gt; 60 ms față de valorile anterioare tratamentului</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<i>Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gradul 2 (aspartat</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă nu are loc nicio



aminotransferază (AST) sau alanin aminotransferază (ALT) >3x – ≤ 5x limita superioară a valorilor normale [LSN])	ameliorare în interval 4 săptămâni, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale/anterioare tratamentului, apoi reluat la aceeași doză.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prima apariție, gradul 3 (AST sau ALT &gt;5x LSN și bilirubinemie &gt;2x LSN)</li> </ul>	<p>Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă.</li> <li>Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Prima apariție, gradul 4 (AST sau ALT &gt;20 LSN)</li> </ul>	<p>Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă.</li> <li>Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.</li> </ul> <p>Ca alternativă, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurență, gradul 3 (AST sau ALT &gt;5x LSN și bilirubinemie &gt;2x LSN)</li> </ul>	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurență, gradul 4 (AST sau ALT &gt;20 LSN)</li> </ul>	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.

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

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

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



#### Durata tratamentului

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

#### **Alte informații din RCP Braftovi**

#### Doze omise

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

#### Vărsături

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

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Pacienți vârstnici*

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

#### Insuficiență hepatică

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

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

#### Insuficiență renală

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

#### Mod de administrare

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

#### **Mecanism de acțiune**

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

creșterea celulelor de cancer colorectal cu mutație BRAF V600E. Encorafenib nu inhibă semnalizarea RAF/MEK/ERK la celule ce exprimă BRAF de tip sălbatic.

### **Asocierea cu binimetinib**

Atât encorafenib, cât și binimetinib inhibă calea MAPK, ceea ce are ca rezultat creșterea activității antitumorale. În plus, asocierea dintre encorafenib și binimetinib a prevenit apariția rezistenței la tratament în cazul xenogrefelor de melanom uman cu mutație BRAF V600E in vivo.

## **PRECIZARE DETM PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE**

Reprezentantul din România al Deținătorului autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Braftovi a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Encorafenibum și indicația terapeutică: „Encorafenib, este indicat: în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600.,, prin aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

DETM consideră că prin aplicarea criteriilor din tabelul nr. 4 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare sunt respectate prevederile legislative pentru evaluarea medicamentului cu DCI Encorafenibum și indicația care vizează melanomul.

## **2. GENERALITĂȚI DESPRE MELANOM**

Melanomul cutanat provine din transformarea oncogenă a melanocitelor care se află în stratul epidermic al pielii. Melanomul este o tumoră malignă, agresivă, uneori cu evoluție imprevizibilă, care înregistrează o morbiditate în creștere și un grad de mortalitate înalt. Caracterizat printr-o incidență aflată în continuă creștere, melanomul reprezintă o problemă de sănătate publică importantă.

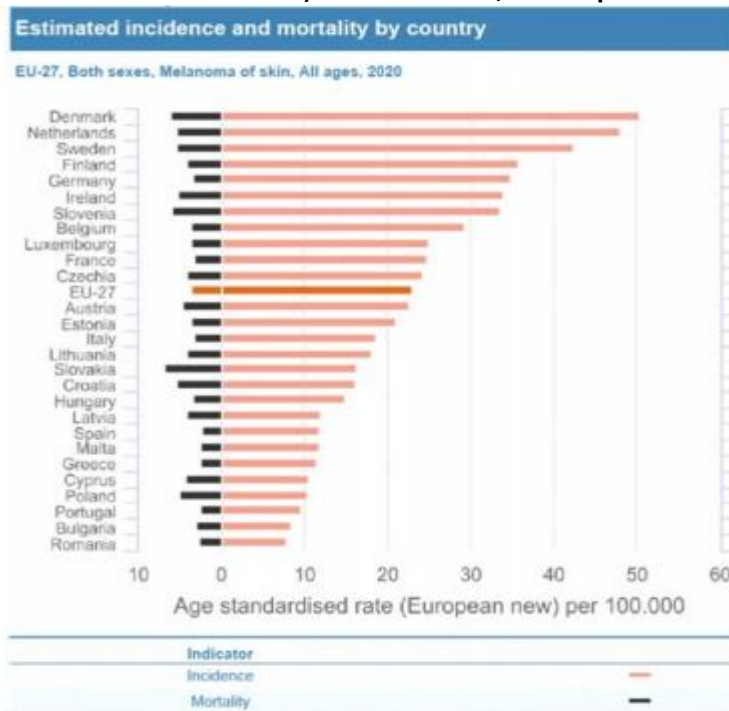
La nivel global, în anul 2020 cele mai mari rate de incidență ale melanomului au fost observate în Australia/Noua Zeelandă (42- 31/100 000 persoane), urmată de Europa de Vest (19/100 000 persoane), America de Nord (18-14/100 000 persoane) și Europa de Nord (17-18/100 000 persoane). Rate de incidență mai mici de 1/100 000 de persoane au fost înregistrate în majoritatea țărilor africane și asiatice.

În anul 2020, la nivel european, cea mai mare incidență a melanomului s-a înregistrat în Danemarca și anume 50/100 000 locuitori, urmată de Olanda cu 48/100 000 și Suedia cu 42/100 000 locuitori. Media europeană a incidenței melanomului (la ambele sexe și la toate grupele de vârstă) în anul 2020 a fost de 23/100 000 locuitori, în timp ce mortalitatea a fost raportată a fi de aproximativ 3/100 000 locuitori. În funcție de vârsta pacienților, incidența maximă a melanomului a fost stabilită a fi cuprinsă între 50 și 64 de ani la bărbați și între 15 și 64 de ani la femei.

În anul 2020, la grupa de vârstă 0-24 ani, incidența maximă a melanomului se regăsește în Danemarca cu o valoare de 3,8/100 000 locuitori. În schimb valoarea maximă a mortalității prin melanom se înregistrează în Cipru 0,8/100 000 locuitori, față de mortalitatea din Danemarca de 0,1 /100 000 locuitori.

În figura următoare este prezentată incidența și mortalitatea cauzate de melanom în Europa, aferente 2020.

**Fig.1. Incidența și mortalitatea cauzate de melanom, la ambele sexe și toate vârstele, în Europa**



În România, melanomul are o incidență de 2 %, sub media UE, conform raportului emis de către Ministerul Sănătății în anul 2023, intitulat „Planul Național de Combatere și Control al Cancerului”.

În anul 2019, conform datelor deținute de Institutul Național de Statistică, în România, incidența crescută a melanomului s-a constatat în județul Covasna și anume 12,38/100 000 locuitori, urmată de județul Sibiu cu 11,21 /100 000 locuitori.

În ceea ce privește riscul de a se dezvolta melanom cutanat pe parcursul vieții, acesta este diferit în funcție de rasă:

- pentru caucazieni riscul este de aproximativ 2,6 %,
- pentru rasa neagră riscul este de aproximativ 0,1 %
- pentru persoanele hispanice riscul este de aproximativ 0,6 %.

Alți factori de risc pentru dezvoltarea melanomului cutanat sunt reprezentați de:

- existența variantei receptorului melanocortină-1,
- prezența unui număr mare de nevi comuni,
- existența nevilor congenitali de dimensiuni mari,
- existența nevilor multipli și/sau atipici.

Expunerea prelungită la UV, iradierea, în special expunerea intermitentă la soare reprezintă cei mai importanți factori de risc extern pentru dezvoltarea melanomului. Melanomul poate să apară atât pe leziuni preexistente de tip nevic cât și pe tegument de aspect normal. Peste 90% din cazurile de melanom sunt forme



sporadice, legate direct de expunerea la razele UV. Restul de 10% sunt forme dobândite, care sunt în legătură directă cu modificări genice localizate pe cromozomul 9p21.

Diagnosticul clinic al melanomului cutanat necesită o examinare atentă și experimentată având în vedere că poate îmbrăca, pe lângă aspectul clasic multe forme atipice. Leziunile cutanate suspecte sunt caracterizate de asimetrie, margini neregulate, culoare heterogenă și dinamică (dinamică a coloritului, elevației sau mărimii) (regula "ABCD", Assymetry, Border, Color, Dynamics). Prezența metastazelor poate fi suspectată atunci când există manifestări specifice de organ: cefalee, modificări de vedere, tuse, hemoptizii, dispnee, modificări de tranzit intestinal, dureri lombare nou instalate sau orice alt simptom (febră, frison, transpirații, scădere ponderală etc).

Diagnosticul de certitudine se bazează pe biopsia excizională care include toată grosimea leziunii și o mică margine în jurul leziunii. Dermoscopia poate îmbunătăți acuratețea diagnostică. Examinarea anatomo-patologică confirmă diagnosticul de melanom. Raportul histo-patologic include clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), respectiv grosimea maximă în milimetri (Breslow), nivelul de invazie (Clark, nivel I-V), prezența ulcerăției, prezența și extinderea regresiei și aspectul marginilor chirurgicale (dacă sunt libere de tumoră).

Din punct de vedere histo-patologic, sunt descrise patru tipuri principale de melanoame cutanate: melanomul extensiv în suprafață, melanomul nodular, melanomul dezvoltat pe lentigo maligna, melanomul acral lentiginos. Aceste tipuri pot fi definite clinic și histologic pe baza aspectului general, localizarea și caracteristicile histologice ale melanocitelor.

Melanomul extensiv în suprafață - este cea mai frecventă formă de melanom diagnosticată reprezentând 70% din melanoamele cutanate. Este dispus în general, la nivelul zonelor fotoexpuse, la femei la nivelul membrelor inferioare, iar la bărbați la nivel toracal posterior.

Melanomul nodular - este al doilea ca frecvență după melanomul extensiv în suprafață și apare cel mai frecvent la nivelul trunchiului.

Melanomul dezvoltat pe lentigo malign are localizarea cea mai frecventă la nivelul zonelor fotoexpuse, iar vârsta de debut este în general după 40 de ani. Melanomul dezvoltat pe lentigo malign este de obicei mai mare ca dimensiuni decât lentigo malign.

Melanomul acral lentiginos - variază în funcție de etnie, cu cea mai mare frecvență la afroamericani, respectiv la asiatici (fototipuri IV-VI). Vârsta mediană de apariție este de 65 ani, iar localizarea este de obicei la nivelul plantelor urmată de palme și localizarea subunghială.

Efectuarea examenului obiectiv cu atenție specială asupra altor leziuni cutanate pigmentate suspecte, tumorilor satelite, metastazelor în-tranzit, semnelor și simptomelor sugestive pentru metastazele în ganglionii limfatici regionali și sistemice, coroborat cu examinarea imagistică a bazinului ganglionar și a toracelui/abdomenului/pelvisului contribuie la stadializarea melanomului. Pentru stadializarea și clasificarea de elecție a melanomului este utilizată versiunea actualizată a ghidului American Joint Committee on Cancer (AJCC), care include stadializarea ganglionilor limfatici pozitivi microscopic. Stadializarea poate fi realizată la momente diferite ale îngrijirii pacientului și are la bază evaluarea continuă clinic (cTNM), patologic (pTNM), posttratament (ycTNM sau ypTNM), după recurență (rTNM) sau după autopsie (aTNM).

Evoluția agresivă și metastazarea timpurie caracterizează melanomul. Diagnosticarea precoce a melanomului crește supraviețuirea pacienților, deoarece permite intervenția chirurgicală și medicamentoasă înainte

de faza de extensie metastatică. Diagnosticul de melanom cutanat in situ (stadiul incipient al melanomului cutanat) și de melanom cutanat cu grosime mică (măsurat prin indicele Breslow) ar putea face posibilă reducerea mortalității asociate acestui cancer. Rata de supraviețuire la 5 ani este între 91% și 95% când indicele Breslow este < 1 mm și este de 63-79% când este între 2 și 4 mm.

Peste 90% dintre melanoame sunt diagnosticate ca tumori primare fără nicio dovadă de metastaze prezente. Supraviețuirea la 10 ani a pacienților cu astfel de tumori este de 75%-85%. Dintre aceste cazuri, 10-20% devin metastatice și în cele din urmă fatale. În stadiul metastatic al bolii, rata de supraviețuire la 5 ani este de 17%, mediana supraviețuirii fiind de 6-9 luni în cazul pacienților netratați cu melanom stadiul IV. Metastazele la distanță scad supraviețuirea la 6-8 luni.

Cei mai importanți factori de prognostic în melanomul metastatic sunt locul (locurile) metastazelor (prezența metastazelor viscerale) și prezența crescută a lactat dehidrogenazei serice (LDH). Prognosticul este deosebit de prost cu o rata de supraviețuire estimată la 1 an de 33%, la pacienții cu melanom M1c stadiul IV, conform clasificării American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Dintre pacienții cu melanom metastatic aproximativ 50% au mutații BRAF, iar peste 95% dintre acestea sunt la nivelul BRAF, exonul 15, la V600. Cele mai frecvente mutații V600 sunt V600E și V600K, reprezentând 66-91% și respectiv, 7-30% din toate mutațiile BRAF V600. Aceste mutații activează constitutiv proteina BRAF și transducția semnalului în calea RAF/MEK/ERK (calea MAPK), determinând semnalizarea proliferării celulelor.

În general, tratamentul afecțiunii metastatice a melanomului este reprezentat de:

1. Intervenție chirurgicală.
2. Imunoterapie
3. Terapie țintit moleculară
4. Radioterapie.

Tratamentul este individualizat, în funcție de fiecare pacient în parte.

**Intervenție chirurgicală** – Tratamentul chirurgical în melanom este excizia locală cu margini de siguranță, efectuată în profunzime până la fascia musculară. Excizia se efectuează cu marginile indicate de valoarea indicelui Breslow.

**Radioterapie** - se folosește foarte rar pentru a trata tumora primară, în cazurile inoperabile, din cauza comorbidităților sau din cauza proximității melanomului cu unele structuri vitale (nas, ochi). Radioterapia se folosește mai des ca terapie adjuvantă după excizia completă a tumorii primare sau după limfadenectomie pentru a reduce rata de recidivă în anumite tipuri de melanom.

**Terapia cu inhibitori imuni:** Nivolumabul și pembrolizumabul acționează ca inhibitori ai PD-1 (programmed cell death). Ipilimumabul este un anticorp anti CTLA-4.

**Terapia țintită** este destinată pacienților cu melanom care prezintă mutația V600. Aceste terapii sunt reprezentate de: vemurafenib, vemurafenib asociat cu cobimetinib, sau dabrafenib și trametinib asociat cu dabrafenib.

Conform raportului emis de către Ministerul Sănătății în anul 2023, intitulat „Planul Național de Combatere și Control al Cancerului”, în anul 2020, melanomul malign a prezentat o rată generală a mortalității de 2 la 100 000 de locuitori (mai mică decât media UE, care este 3 la 100.000 de locuitori).

În ceea ce privește terapia accesibilă pacienților români cu diagnostic de melanom, aceasta este reprezentată de următoarele medicamente, conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat:

1. Interferon alfa 2b
2. Interferon alfa 2A
3. Ipilimumab
4. Nivolumabum
5. Pembrolizumabum
6. Vemurafenibum
7. Dabrafenibum
8. Dabrafenibum + Trametinibum.

Detalii, precum indicațiile aferente tratamentelor amintite și condițiile de eligibilitate ale pacienților cu melanom pentru acestea, sunt prevăzute în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare. În cele ce urmează, sunt redată protocoalele terapeutice aprobate de către Ministerul sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

### **1) Interferon alfa 2b**

**I. STADIALIZAREA AFECȚIUNII: Interferon alfa 2b este indicat în stadiile: MB, IIC, IIIA, B, C de Melanom Malign**

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

- Interferon alfa 2b este indicat ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:**

- Hipersensibilitate acută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții (urticarie, angioedem, constricție bronșică, anafilaxie)

- Granulocitele < 500/mm<sup>3</sup>

- ALT/AST > 5 x limita superioară a valorii normale

- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe

- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze

- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC)

- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată

- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.

- Hepatită autoimună sau altă boală autoimună în antecedente

- Transplant cu tratament imunosupresor

- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional
- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideație suicidară sau tentativă de suicide
- Alăptarea

## **2) Interferon alfa 2A**

### **I. Definiția afecțiunii**

Melanom malign rezecat chirurgical

Tratamentul adjuvant cu doze scăzute de Interferon alfa 2A, după rezecția chirurgicală a melanomului malign prelungeste perioada de remisie a bolii fără metastaze.

### **II. Criterii de includere (vârstă, sex, parametrii clinico-paraclinici etc.)**

Melanom malign rezecat chirurgical

## **3) Ipilimumab**

### **I. Indicații:**

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastizat).

### **II. Criterii de includere**

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastizat, confirmat histologic
  - Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
  - Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
    - Status de performanță ECOG 0 - 2\*) (\*) vezi observația de mai jos)
    - Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*) (\*) vezi observația de mai jos)

### **III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
  - Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru ipilimumab\*) (\*) vezi observația de mai jos)
  - Boala interstițială pulmonară simptomatică\*) (\*) vezi observația de mai jos)
  - Insuficiență hepatică severă\*) (\*) vezi observația de mai jos)
  - Hepatita virală C sau B în antecedente (boală prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*) (\*) vezi observația de mai jos)
  - Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*) (\*) vezi observația de mai jos)

\*) **Observație:** pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatită cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă. Ipilimumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

#### 4) **Nivolumabum**

##### **I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum):**

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

1. Indicația 1 - pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicație de tratament cu intenție paleativă.

2. Indicația 2 - pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală - indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

##### **II. Criterii de includere**

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

###### **A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici**

- vârsta mai mare de 18 ani
  - Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
  - Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
  - Status de performanță ECOG 0 - 2\*)
  - Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere)\*)
- (\*) vezi observația de mai jos

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

###### **B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici**

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

- vârsta mai mare de 18 ani

- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii și/sau leziuni secundare la distanță)
- Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanță ECOG 0-2

### **III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică\*)
- Insuficiența hepatică severă\*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie\*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison\*)

#### **\*) Observație:**

Pentru pacienții cu status de performanță ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicația curentă (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonară simptomatică, Insuficiență hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

## **5. Pembrolizumabum**

### **I. Indicații:**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații și la adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste într-o situație:

**Indicația 1** - monoterapie pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat (nerezecabil și metastatic)

**Indicația 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

### **II. Criterii de includere:**

#### **Pentru indicația 1:**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
  - Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistică standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
  - Status de performanță ECOG 0 - 2\*) (\*) vezi observația de mai jos
  - Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere\*) (\*) vezi observația de mai jos
    - Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresivă în urma tratamentului cu pembrolizumab)

**Pentru indicația 2 - (pacienți cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă):**

- Vârsta mai mare de 18 ani
  - Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
  - Absența semnelor de boală (clinic și imagistic), după intervenția chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
  - Status de performanță ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).
  - **În cazul următoarelor situații:** metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, **după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.**

**6. Vemurafenibum**

**I. Indicații:**

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

**II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF\*)

---

\*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

## **7) Dabrafenibum**

### **I. Indicații:**

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

### **II. Criterii de includere**

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

### **III. Criterii de excludere**

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

## **8) Dabrafenibum + DCI Trametinibum**

### **I. Indicații:**

**1.** Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.

**2.** Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

#### **sau**

- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)





- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF\*

*\*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)*

### 3. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Eficacitatea și siguranța encorafenib în asociere cu binimetinib au fost evaluate într-un studiu desfășurat în 2 părți, de fază III, randomizat (1:1:1), cu control activ, desfășurat în regim deschis, multicentric, la pacienți cu melanom cu mutație BRAF V60 E sau K nerezecabil sau metastazat (studiul CMEK162B2301).

Pacienții aveau melanom primar cutanat sau melanom primar cu etiologie necunoscută, confirmat histologic, însă cei cu melanom uveal sau de mucoasă au fost excluși. S-a permis utilizarea anterioară a unui tratament adjuvant și a unei linii de imunoterapie pentru boala nerezecabilă avansată local sau pentru cea metastazată. Tratamentul anterior cu inhibitori ai BRAF/MEK nu a fost permis.

#### **Studiul CMEK162B2301, partea 1**

În Partea 1, pacienții din cadrul studiului au fost randomizați pentru a li se administra encorafenib 450 mg zilnic pe cale orală și binimetinib 45 mg de două ori pe zi pe cale orală (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg zilnic pe cale orală (Enco 300, n = 194) sau vemurafenib 960 mg de două ori pe zi pe cale orală (denumit în continuare Vem, n = 191). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată pe baza stadializării Comitetului American Comun pentru Cancer (American Joint Committee on Cancer – AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a sau IVM1b în comparație cu IVM1c), pe baza statusului de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) (0 în comparație cu 1) și în funcție de imunoterapia anterioară pentru boala nerezecabilă sau metastazată (da în comparație cu nu).

Indicatorul principal al rezultatelor de eficacitate a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Combo 450 în comparație cu vemurafenib, evaluată de către un comitet independent de analiză în regim orb (blinded independent review committee – BIRC). SFP conform evaluării investigatorilor a constituit o analiză suportivă. Un criteriu de evaluare secundar suplimentar a inclus SFP pentru Combo 450 în comparație cu Enco 300. Alte comparații secundare ale eficacității între Combo 450 și vemurafenib sau Enco 300 au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO), durata răspunsului (DR) și rata de control al bolii (RCB), evaluate de către BIRC și conform evaluării investigatorilor.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 56 de ani (interval: 20-89), 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin, 90 % au fost de rasă albă, iar 72 % dintre pacienți au avut statusul de performanță ECOG 0 la momentul inițial. Majoritatea pacienților aveau boală metastazată (95 %) și se înscriau în stadiul IVM1c (64 %), 27 % dintre pacienți au avut valori serice inițiale ridicate ale lactat dehidrogenazei serice (LDH), 45 % dintre pacienți aveau cel puțin 3 organe cu implicare tumorală la momentul inițial, iar 3,5 % aveau metastaze cerebrale. La 27 de pacienți (5 %) se administraseră anterior inhibitori ai punctelor de control (anti-PD1/PDL1 sau ipilimumab) (8 pacienți în grupul tratat cu Combo 450 [4 %]), 7 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib [4 %], 12 pacienți în grupul tratat cu Enco 300 [6 %]),



incluzând 22 de pacienți în condiții de metastază (6 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 5 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 11 pacienți în grupul tratat cu Enco 300) și 5 pacienți în condiții de tratament adjuvant (2 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 2 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 1 pacient în grupul tratat cu Enco 300).

Durata mediană a expunerii a fost de 11,7 luni la pacienții tratați cu Combo 450, 7,1 luni la pacienții tratați cu Enco 300 și 6,2 luni la pacienții tratați cu vemurafenib. Valoarea mediană a intensității relative a dozei (IRD) pentru Combo 450 a fost de 100 % pentru encorafenib și 99,6 % pentru binimetinib; IRD mediană a fost de 86,2 % pentru Enco 300 și de 94,5 % pentru vemurafenib.

Partea 1 a studiului CMEK162B2301 a evidențiat o ameliorare semnificativă statistic a SFP la pacienții tratați cu Combo 450 în comparație cu pacienții tratați cu vemurafenib. Tabelul următor și figura următoare evidențiază SFP și alte rezultate de eficacitate bazate pe analiza centralizată oarbă a datelor de către un comitet independent de radiologie în regim orb.

Rezultatele de eficacitate bazate pe evaluarea investigatorilor au corespuns evaluării centralizate independente. Analizele nestratificate ale subgrupurilor au evidențiat estimări ale criteriilor de evaluare în favoarea Combo 450, inclusiv pentru LDH inițială, statutul de performanță ECOG și stadiul AJCC.

**Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Supraviețuirea fără progresie și rezultatele totale confirmate ale răspunsului (analiză centralizată independentă)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>Data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016</b>			
<b>SFP (analiza primară)</b>			
<b>Număr de evenimente (boală progresivă [BP]) (%)</b>	<b>98 (51,0)</b>	<b>96 (49,5)</b>	<b>106 (55,5)</b>
<b>Mediană, luni (Î 95 %)</b>	<b>14,9 (11,0, 18,5)</b>	<b>9,6 (7,5, 14,8)</b>	<b>7,3 (5,6, 8,2)</b>
<b>RR<sup>a</sup> (Î 95 %) (comparativ cu Vem) Valoarea p (test log-rank stratificat)<sup>b</sup></b>	<b>0,54 (0,41, 0,71) &lt;0,001</b>		
<b>RR<sup>a</sup> (Î 95 %) (comparativ cu Vem) Valoarea p nominală</b>		<b>0,68 (0,52, 0,90) 0,007</b>	
<b>RR<sup>a</sup> (Î 95 %) (comparativ cu Enco 300) Valoarea p (test log-rank stratificat)<sup>b</sup></b>	<b>0,75 (0,56, 1,00) 0,051</b>		
<b>Răspunsuri generale confirmate</b>			
<b>Rată de răspuns general, n (%) (Î 95 %)</b>	<b>121 (63,0) (55,8, 69,9)</b>	<b>98 (50,5) (43,3, 57,8)</b>	<b>77 (40,3) (33,3, 47,6)</b>
<b>RC, n (%)</b>	<b>15 (7,8)</b>	<b>10 (5,2)</b>	<b>11 (5,8)</b>
<b>RP, n (%)</b>	<b>106 (55,2)</b>	<b>88 (45,4)</b>	<b>66 (34,6)</b>
<b>BS, n (%)</b>	<b>46 (24,0)</b>	<b>53 (27,3)</b>	<b>73 (38,2)</b>
<b>RCB, n (%) (Î 95 %)</b>	<b>177 (92,2) (87,4, 95,6)</b>	<b>163 (84,0) (78,1, 88,9)</b>	<b>156 (81,7) (75,4, 86,9)</b>
<b>Durata răspunsului</b>			
<b>Mediană, luni (Î 95 %)</b>	<b>16,6 (12,2, 20,4)</b>	<b>14,9 (11,1, NE)</b>	<b>12,3 (6,9, 16,9)</b>
<b>Analiză actualizată, data-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017</b>			

<b>SFP</b>			
<b>Număr de evenimente (boală progresivă) (%)</b>	<b>113 (58,9)</b>	<b>112 (57,7)</b>	<b>118 (61,8)</b>
<b>Mediană, luni (IÎ 95 %)</b>	<b>14,9 (11,0, 20,2)</b>	<b>9,6 (7,4, 14,8)</b>	<b>7,3 (5,6, 7,9)</b>
<b>RR<sup>a</sup> (IÎ 95 %) (comparativ cu Vem)</b> <b>Valoarea p nominală</b>	<b>0,51 (0,39, 0,67)</b> <b>&lt;0,001</b>		
<b>RR<sup>a</sup> (IÎ 95 %) (comparativ cu Vem)</b> <b>Valoarea p nominală</b>		<b>0,68 (0,52, 0,88)</b> <b>0,0038</b>	
<b>RR<sup>a</sup> (IÎ 95 %) (comparativ cu Enco 300)</b> <b>Valoarea p nominală</b>	<b>0,77 (0,59, 1,00)</b> <b>0,0498</b>		

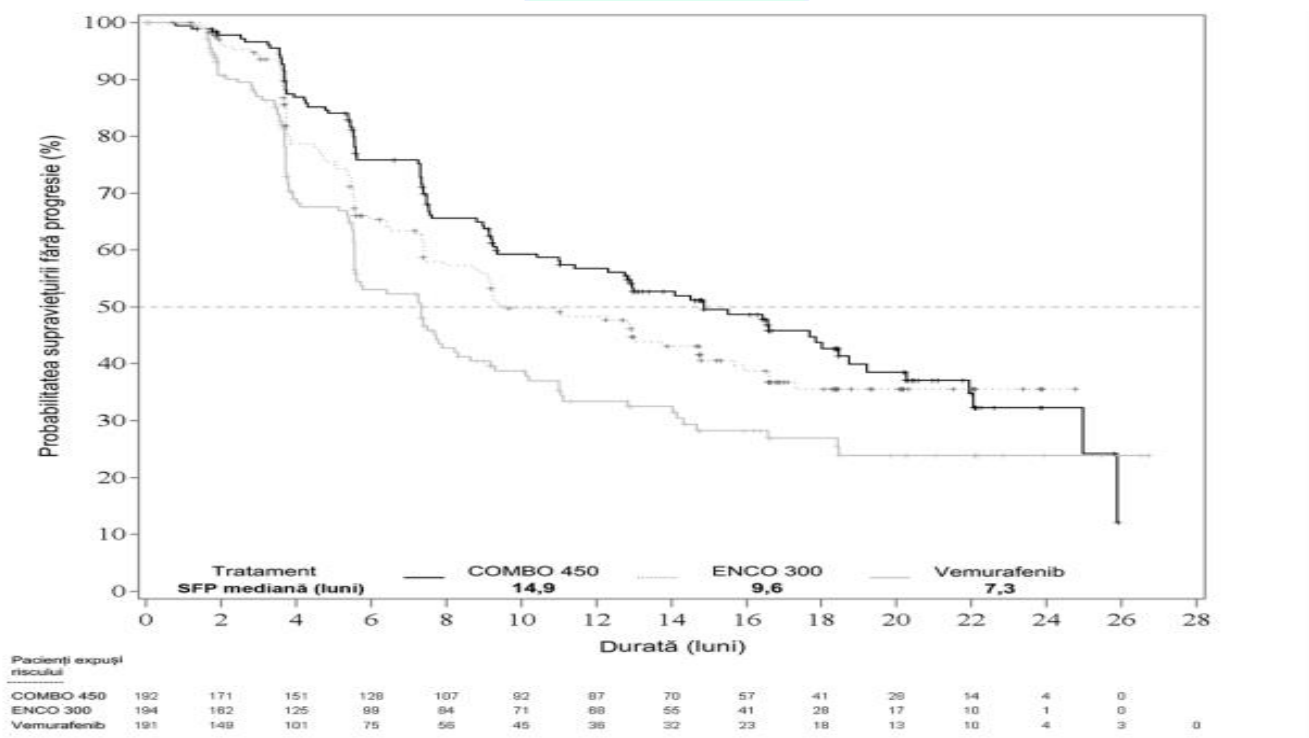
IÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; RCB = rata de control al bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP; Non-RC/Non-BP se aplică numai pacienților fără leziune țintă care nu au atins RC sau nu au avut BP); RR = raport de risc; NE = neestimabil; SFP = supraviețuire fără progresie;

RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă. Vem = vemurafenib.

<sup>a</sup> Raport de risc bazat pe un model Cox stratificat de risc proporțional

<sup>b</sup> Valoarea p a testului log-rank (bilateral)

**Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie, conform analizei centralizate independente (data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016)**

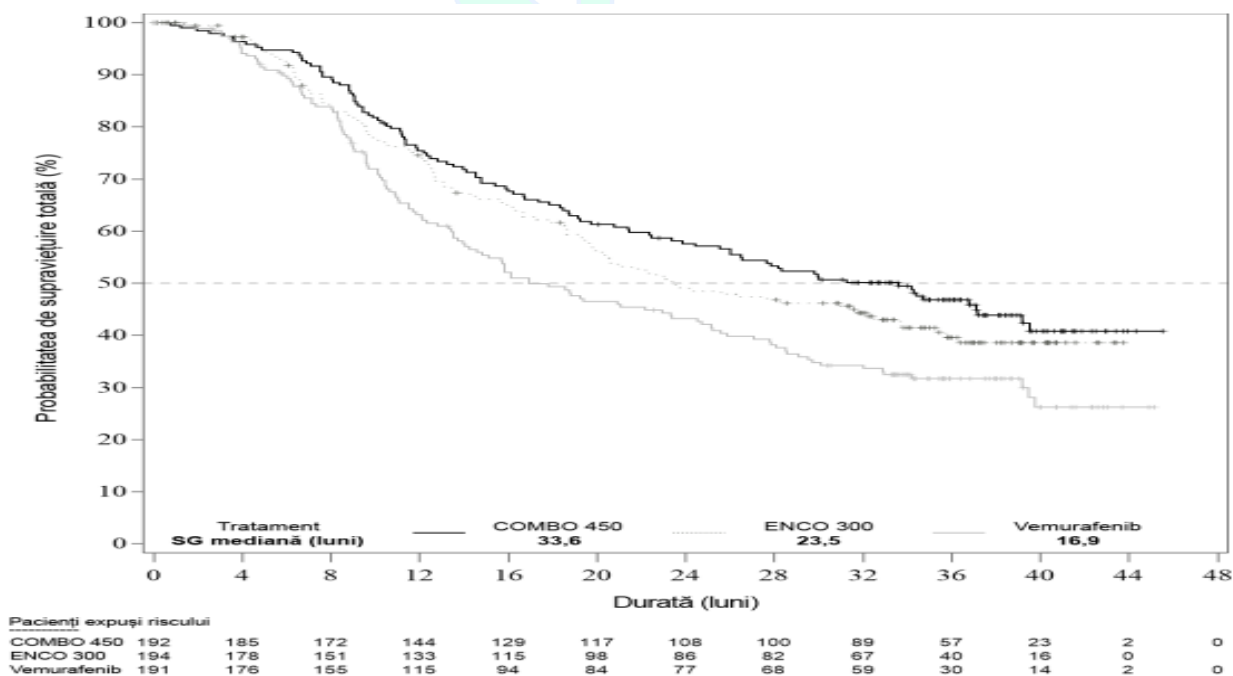


O analiză intermediară a supraviețuirii globale (SG) din cadrul studiului CMEK162B2301, Partea 1 (dată-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017), a evidențiat o ameliorare semnificativă statistic a SG pentru cu Combo 450, în comparație cu vemurafenib. O proporție similară de pacienți din fiecare grup de tratament a utilizat ulterior tratament cu inhibitori ai punctelor de control, în principal pembrolizumab, nivolumab și ipilimumab (34,4 % în grupul tratat cu Combo 450, 36,1 % în grupul tratat cu encorafenib, 39,8 % în grupul tratat cu vemurafenib).

**Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Rezultatele intermediare privind supraviețuirea generală**  
 (data-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017)

	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>SG</b>			
<b>Număr de evenimente (%)</b>	<b>105 (54,7)</b>	<b>106 (54,6)</b>	<b>127 (66,5)</b>
<b>Mediană, luni (ÎI 95 %)</b>	<b>33,6 (24,4, 39,2)</b>	<b>23,5 (19,6, 33,6)</b>	<b>16,9 (14,0, 24,5)</b>
<b>Supraviețuirea la 12 luni (ÎI 95 %)</b>	<b>75,5% (68,8, 81,0)</b>	<b>74,6% (67,6, 80,3)</b>	<b>63,1% (55,7, 69,6)</b>
<b>Supraviețuirea la 24 de luni (ÎI 95 %)</b>	<b>57,6% (50,3, 64,3)</b>	<b>49,1% (41,5, 56,2)</b>	<b>43,2% (35,9, 50,2)</b>
<b>RR<sup>a</sup> (ÎI 95 %) (comparativ cu Vem) Valoare p (test log-rank stratificat)</b>	<b>0,61 (0,47, 0,79) &lt;0,0001</b>		
<b>RRa (ÎI 95 %) (comparativ cu Enco 300) Valoare p (test log-rank stratificat)</b>	<b>0,81 (0,61,1,06) 0,061</b>		

**Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale, rezultate intermediare**  
 (data-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017)





**Calitatea vieții (CV) (data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016)**

Evaluarea funcțională a tratamentului antineoplazic pentru melanom (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma – FACT-M), Chestionarul principal privind calitatea vieții produs de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) și examinarea EuroQoL cu 5 dimensiuni și pe 5 niveluri (EQ-5D-5L) au fost utilizate pentru explorarea rezultatelor raportate de pacienți (RRP) privind indicatorii pentru calitatea vieții asociată stării de sănătate, funcționare, simptomele melanomului și reacțiile adverse asociate tratamentului. O deteriorare de 10 % definitivă a FACT-M și EORTC QLQ-C30 a fost întârziată semnificativ la pacienții tratați cu Combo 450, în comparație cu celelalte tratamente. Timpul median până la deteriorarea definitivă de 10 % a scorului FACT-M nu a fost atins în grupul tratat cu Combo 450 și a fost de 22,1 luni (ÎI 95 % 15,2, NE) în grupul tratat cu vemurafenib, cu un RR pentru diferență de 0,46 (ÎI 95 %: 0,29, 0,72). O analiză a timpului până la deteriorarea definitivă de 10% a scorului EORTC QLQ-C30 a furnizat rezultate similare.

Pacienții la care s-a administrat Combo 450 nu au raportat nicio schimbare sau au raportat o ameliorare ușoară a modificării medii de la scorul inițial a indicelui EQ-5D-5L în cadrul tuturor vizitelor, în timp ce pacienții la care s-a administrat vemurafenib sau encorafenib au raportat scăderi în cadrul tuturor vizitelor (cu diferențe semnificative statistice). O evaluare a modificării în timp a scorului a indicat aceeași tendință pentru EORTC QLQ-C30 și la toate vizitele, pentru FACT-M.

**Studiul CMEK162B2301, partea 2**

Partea 2 a studiului CMEK162B2301 a fost concepută pentru a evalua contribuția binimetinib în asocierea encorafenib și binimetinib. SFP pentru encorafenib 300 mg administrat o dată pe zi pe cale orală, utilizat în combinație cu binimetinib 45 mg administrat de două ori pe zi pe cale orală (Combo 300, n = 258) a fost comparată cu SFP pentru Enco 300 (n = 280, incluzând 194 de pacienți din Partea 1 și 86 de pacienți din Partea 2). Înscrierea în Partea 2 a început după randomizarea tuturor pacienților din Partea 1. Datele preliminare din Partea 2, la data-limită a colectării datelor, de 9 noiembrie 2016, au demonstrat contribuția binimetinib prin ameliorări ale valorilor mediane estimate pentru SFP, de 12,9 luni (ÎI 95 %: 10,1, 14,0) pentru Combo 300 comparativ cu 9,2 luni (ÎI 95 %: 7,4, 11,0) pentru Enco 300 (Partea 1 și 2), conform evaluării centralizate independente (BIRC). Rezultate similare au fost observate la evaluarea investigatorilor. Valoarea RRO confirmată de BIRC a fost de 65,9% (ÎI 95 %: 59,8, 71,7) pentru Combo 300 și de 50,4% (ÎI 95 %: 44,3, 56,4) pentru Enco 300 (Partea 1 și 2). DR mediană pentru răspunsurile confirmate de BIRC a fost de 12,7 luni (ÎI 95 %: 9,3, 15,1) pentru Combo 300 și 12,9 luni (ÎI 95 %: 8,9, 15,5) pentru Enco 300. Durata mediană a tratamentului a fost mai lungă pentru Combo 300 față de Enco 300, 52,1 săptămâni față de 31,5 săptămâni.

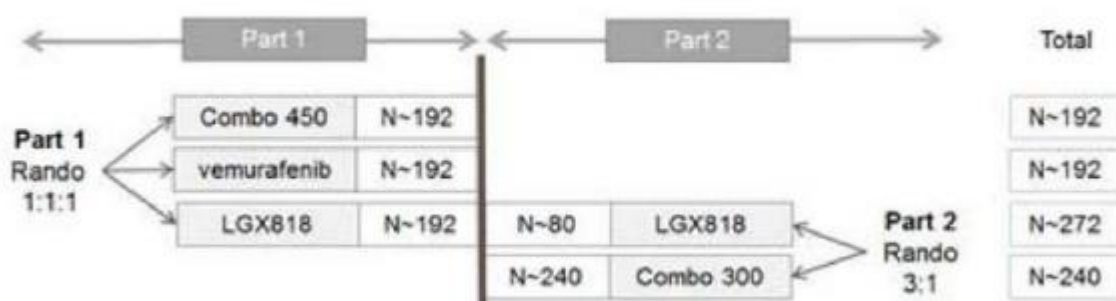
În cadrul analizei de siguranță pentru studiile grupate, incidența aparițiilor noi de prelungire a intervalului QTcF > 500 ms a fost de 0,7 % (2/268) în grupul tratat cu encorafenib 450 mg în combinație cu binimetinib și de 2,5 % (5/203) în grupul tratat cu encorafenib ca medicament unic. O prelungire a intervalului QTcF de > 60 ms în comparație cu valorile anterioare tratamentului a fost observată la 4,9 % (13/268) dintre pacienții din grupul tratat cu encorafenib și binimetinib și la 3,4 % (7/204) în grupul tratat cu encorafenib ca medicament unic.

#### 4. EVALUĂRILE INTERNAȚIONALE

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

Raportul de evaluare a medicamentelor Braftovi//Mektovi pentru indicația amintită la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul HAS, la data de 05 septembrie 2019. Comisia pentru Transparență a evaluat rezultatele studiului clinic de fază III COLUMBUS, având protocolul CMEK162B2301. Design-ul studiului este prezentat în figura următoare.

**Figure 1: Study CMEK162B2301 Randomisation Scheme**



BID: twice daily; Combo 300: encorafenib 300 mg QD in combination with binimetinib 45 mg BID; Combo 450: binimetinib 45 mg BID in combination with encorafenib 450 mg QD; LGX818: encorafenib 300 mg monotherapy; QD: once daily; Rando: randomised.

Extras: EPAR Braftovi [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

Rezultatele acestui studiu sunt prezentate la secțiunea Eficacitate și Siguranță din cadrul acestui raport.

**Beneficiul terapeutic** a fost considerat **moderat** de către Comisia pentru Transparență, **ca terapie de linia I** la pacienți adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutație BRAF V600, conform avizului datat 12 iunie 2019.

Comparatori pentru asocierea encorafenib cu binimetinib au fost considerate următoarele asocieri:

1. Dabrafenib (TAFINLAR) cu trametinib (MEKINIST), cu indicația: *Trametinib este indicat în asociere cu dabrafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic care poartă o mutație BRAF V600.*
2. Vemurafenib (ZELBORAF) cu cobimetinib (COTELLIC), cu indicația: *Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600.*

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

Institutul național de excelență în sănătate și îngrijiri medicale din Marea Britanie a publicat raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pe site-ul propriu la data 27 Februarie 2019, având nr. ta 562.

Conform acestui raport, encorafenib cu binimetinib este recomandat în acord cu termenii autorizației de introducere pe piață a medicamentului Braftovi, ca opțiune pentru tratarea melanomului nerezecabil sau metastatic

la adulți cu mutație BRAF V600 pozitiv. Avizul favorabil rambursării a fost acordat pe baza rezultatelor studiului clinic de fază III COLUMBUS.

Dintre alternativele terapeutice fac parte: asocierea de inhibitor BRAF și MEK (dabrafenib cu trametinib) sau monoterapie cu un inhibitor BRAF (vemurafenib sau dabrafenib).

#### **4.2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate - Scottish Medicines Consortium (SMC)**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Scoția a evaluat medicamentul Braftovi pentru indicația menționată la punctul 1.9. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul propriu al instituției în data de 10 februarie 2020. Raportul este datat 10 ianuarie 2020 și are nr. SMC2238. Conform acestui document, asocierea encorafenib cu binimetinib a primit aviz favorabil pentru rambursare în Scoția, pe baza rezultatelor studiului clinic COLUMBUS. Terapia considerată comparator pentru Braftovi este dabrafenib asociat cu trametinib. Imunoterapia, cu medicamente precum nivolumab, ipilimumab sau pembrolizumab (monoterapie sau în asociere) sunt, în general, utilizate în a doua linie de tratament.

#### **4.2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, IQWiG, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pentru indicația amintită la punctul 1.9. Raportul cu nr. A18-61 este datat 21 Decembrie 2018. Conform acestui raport, există 2 populații de pacienți care se reflectă în indicația aprobată de către Comisia Europeană pentru encorafenib. Aceste populații sunt reprezentate de:

1. pacienți adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF-V600, netratați anterior
2. pacienți adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF-V600, tratați anterior.

Analiza efectuată de către experții germani a fost efectuată pe baza rezultatelor studiilor clinice COLUMBUS și coBRIM. Studiul coBRIM a fost un studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat activ, care a comparat vemurafenib în asociere cu cobimetinib versus vemurafenib + placebo. Studiul a inclus pacienți adulți cu melanom confirmat histologic, nerezecabil sau metastatic (stadiul IIIC sau IV, conform ediției a 7-a a clasificării AJCC) și mutația BRAF-V600 confirmată. Pacienții care au primit anterior terapie sistemică pentru cancer pentru tratarea melanomului avansat (stadiul IIIC sau stadiul IV) au fost excluși. 495 de pacienți au fost randomizați în acest studiu într-un raport de 1:1, respectiv 247 la brațul vemurafenib + cobimetinib și 248 la brațul vemurafenib. Detalii privind rezultatele obținute în acest studiu nu sunt prezentate în cadrul acestui raport.

Concluzia evaluării rezultatelor celor 2 studii este prezentată în tabelul următor.

Indication	ACT <sup>a</sup>	Probability and extent of added benefit
Treatment-naïve adults with unresectable or metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation <sup>b</sup>	<b>Vemurafenib + cobimetinib</b> or dabrafenib + trametinib	Added benefit not proven
Pre-treated adults with unresectable or metastatic melanoma with BRAF-V600 mutation.	Individualized therapy upon the discretion of the treating physician depending on the respective prior therapy and taking into account the approval status <sup>c</sup>	Added benefit not proven
a: Presentation of the respective ACT specified by the G-BA. In cases where the ACT specified by the G-BA allows the company to choose a comparator therapy from several options, the respective choice by the company is printed in <b>bold</b> . b: The studies on which the benefit assessment is based included patients with an ECOG-PS of 0 or 1. It is unclear whether the observed effects translate to patients with ECOG-PS $\geq 2$ . c: Except dacarbazine and lomustine. ACT: appropriate comparator therapy; BRAF: rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B; G-BA: Federal Joint Committee		

În raportul IQWIG se menționează că G-BA decide cu privire la beneficiul suplimentar adus de terapia cu Braftovi.

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

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Germania, G-BA a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului Braftovi pentru indicația amintită la punctul 1.9. Raportul este datat 22 martie 2019. Rezultatele studiilor clinice Columbus și coBRIM sunt prezentate succint în cadrul acestui document.

Cele 2 populații de pacienți specificate în raportul IQWIG sunt menționate și în raportul G-BA.

Medicamentele comparator pentru Braftovi, validate de către experții germani menționate în acest raport sunt:

- vemurafenib în asociere cu cobimetinib – pentru prima populație de pacienți
- dabrafenib în asociere cu trametinib – pentru prima populație de pacienți
- terapie specifică pacientului, conform instrucțiunilor medicului curant, în funcție de terapia anterioară și de aprobare (fiind excluse dacarbazina și lomustina) – pentru a doua populație de pacienți.

Conform acestui raport **nu există niciun beneficiu adițional dovedit** pentru terapia cu Braftovi pentru nici una dintre cele 2 populații de pacienți.

## **5. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ENCORAFENIBUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE**

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Encorafenibum este rambursat în Marea Britanie și **18** state membre ale UE pentru melanom. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia, Portugalia, Slovacia, Spania, Suedia.



## 6. COSTUL TERAPIEI

Solicitantul a propus drept comparator pentru medicamentul Braftovi asocierea dintre 2 DCI: Dabrafenibum + Trametinibum.

Reamintim că asocierea dintre cele 2 DCI are următoarea indicație aprobată și rambursată: „*Dabrafenib, administrat în (...) asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă,*”.

Reamintim că medicamentul Braftovi are următoarea indicație: „*în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600,*”.

Având în vedere cele 2 indicații, DETM consideră că sunt respectate prevederile privind comparatorul din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Referitor la asocierea dintre cele 2 DCI, Dabrafenibum și Trametinibum amintim că în H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare cele 2 medicamente sunt menționate în programul de oncologie, având alocat simbolul „\*\*”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul aferent asocierii dintre cele 2 DCI Dabrafenibum + Trametinibum, aprobat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat în cele ce urmează.

**„ Indicație: Melanomul malign**

### **I. Indicații:**

**1.** *Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.*

**2.** *Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.*

### **II. Criterii de includere**

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani  
- Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),

**sau**

- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)

- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)

- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

### **III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Alăptarea



- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF\*)

\*) Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/risc favorabil acestui tratament. Această recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

#### **IV. Posologie**

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

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

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

##### **Doze omise**

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

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

#### **Mod de administrare**

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

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

#### **Grupe speciale de pacienți:**

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

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

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

**Insuficiență hepatică** - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie



principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv).

Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

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

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

#### **Modificarea dozei:**

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

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

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

- Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

#### **Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:**

- Doza inițială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

#### **V. Monitorizarea tratamentului.**

##### **Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)



- Examen ginecologic și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
  - Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
  - Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz
- Evaluare periodică:
- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
  - Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
  - Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

## **VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Insuficiență renală** - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă



prudență în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

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

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

**Rabdomioliză** - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

**Pancreatită** - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice.

Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

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

#### **Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului**

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

#### **VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

Modul de administrare al asocierii dintre cele 2 DCI, conform RCP Tafinlar (Dabrafenibum) este:  
„Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.,,

Mărimea ambalajului și prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Tafinlar și Mekinist, conform OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare, sunt:

- pentru Tafinlar 50 mg capsule: Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilenă și agent deshidratant silicagel x 120 capsule; preț: 15.977,29 lei (133,14 lei/UT).
- pentru Tafinlar 75 mg capsule: Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilenă și agent deshidratant silicagel x 120 capsule; preț: 24.098,04 lei (200,817 lei/UT)
- pentru Mekinist 0,5 mg comprimate filmate: Flac. din PEID cu 30 compr. film; preț: 4904,60 lei (163,48/UT).



- pentru Mekinist 2 mg comprimate filmate: Flac. din PEID cu 30 compr. film.; preț: 18776,49 lei (625,88/UT).

**Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Tafinlar și Mekinist este 521.639,02 lei (4 x 200,817 X 365 + 625,88 X 365).**

Doza recomandată de encorafenib este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi, în asociere cu binimetinib.

Doza recomandată de binimetinib (Mektovi 15 mg comprimate filmate) este de 45 mg (trei comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg, la interval de aproximativ 12 ore.

Mărimea ambalajului și prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj pentru Braftovi și Mektovi sunt:

- pentru Braftovi 75 mg capsule: cutie cu blist. PA/Al/PVC/Al/PET/ Hârtie cu 42 x 1 de capsule (doze unitare); Preț: 5606,46 lei (133,48 lei/UT)
- pentru Mektovi 15 mg comprimate filmate: cutie cu blist. PVC/PVDC/Al x 84 compr. film; preț: 6808,22 lei (81,05 lei /UT).

**Costul terapiei pentru 1 an de zile cu Braftovi și Mektovi este 469.820,7 lei (6X 133,48 X 365 + 6 x 365 x 81,05).**

**Impactul bugetar este: - 9,93%.**

## 7. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	7
National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	15
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	25
Costul terapiei: impact bugetar negativ	30
<b>TOTAL: 77 de puncte</b>	

## 8. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI ENCORAFENIBUM și DC Braftovi 75 mg capsule, respectiv Braftovi 50 mg capsule** pentru indicația terapeutică „**în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600,**” întrunește 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,**”.

## 9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI ENCORAFENIBUM** pentru indicația „**în combinație cu binimetinib, pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600,**”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP Braftovi  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230623159396/anx\\_159396\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230623159396/anx_159396_ro.pdf)
2. EPAR Braftovi
3. AVIZ HAS, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17431\\_BRAFTOVI-MEKTOVI\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT17431.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17431_BRAFTOVI-MEKTOVI_PIC_INS_Avis3_CT17431.pdf)
4. AVIZ NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta562/resources/encorafenib-with-binimetinib-for-unresectable-or-metastatic-braf-v600-mutationpositive-melanoma-pdf-82607078979781>
5. AVIZ SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5051/encorafenib-braftovi-final-jan-2020-for-website.pdf>
6. Aviz IQWiG, [https://www.iqwi.de/download/a18-61\\_encorafenib\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-0.pdf](https://www.iqwi.de/download/a18-61_encorafenib_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf)
7. Aviz G-BA, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3710/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Encorafenib\\_D-389\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3710/2019-03-22_AM-RL-XII_Encorafenib_D-389_BAnz.pdf)
8. Legea nr. 293/2022 pentru prevenirea și combaterea cancerului
9. HG nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
10. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
11. OMS nr. 2408/2023 cu modificările și completările ulterioare
12. Actualisation de la revue de la littérature d'une recommandation en santé publique sur la « Détection précoce du mélanome cutané, [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1354947/fr/actualisation-de-la-revue-de-la-litterature-d-une-recommandation-en-sante-publique-sur-la-detection-precoce-du-melanome-cutane](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1354947/fr/actualisation-de-la-revue-de-la-litterature-d-une-recommandation-en-sante-publique-sur-la-detection-precoce-du-melanome-cutane)
13. AJCC CANCER STAGING MANUAL Seventh Edition,  
[https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc\\_7thed\\_cancer\\_staging\\_manual.pdf](https://www.facs.org/media/j30havyf/ajcc_7thed_cancer_staging_manual.pdf)
14. Clinical Guidelines for the Staging, Diagnosis, and Management of Cutaneous Malignant Melanoma,  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572149/>
15. Planul Național de Combatere și Control al Cancerului, Ministerul Sănătății, 2023
16. Campania “Protecția Solară – Un Pas Important Spre Sănătate!” 1 Iulie- 30 Septembrie 2021 ANALIZA DE SITUAȚIE  
[https://insp.gov.ro/download/cnepss/stare-de-sanatate/determinantii\\_starii\\_de\\_sanatate/mediul\\_inconjurator/Analiza-de-situatie-Campanie-de-Mediu-2021.pdf](https://insp.gov.ro/download/cnepss/stare-de-sanatate/determinantii_starii_de_sanatate/mediul_inconjurator/Analiza-de-situatie-Campanie-de-Mediu-2021.pdf)
17. JAMA Dermatol, 2022 May 1;158(5):495-503., doi:10.1001/jamadermatol.2022.0160., Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040
18. Melanom, Ghid de Diagnostic si Tratament, Dr. Alin Nicolescu și colab., 2019

Raport finalizat în data de: 08.05.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu