



**MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES**

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: COBIMETINIBUM

***INDICAȚIA: utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților
adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600***

Data depunerii dosarului

28.07.2023

Numărul dosarului

23919

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Cobimetinibum
1.2. DC: Cotellic 20 mg comprimate filmate
1.3. Cod ATC: L01EE02
1.4. Data eliberării APP: 20 noiembrie 2015
1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GmbH , Germania
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	<i>Comprimate filmate</i>
Concentrația	<i>20 mg</i>
Calea de administrare	<i>Administrare orală</i>
Mărimea ambalajului	<i>Cutie cu 63 compr.film.</i>

- 1.8. Preț aprobat conform Avizului Ministerului Sănătății AR 15887/30.08.2023 :

Denumire Comercială	<i>Cotellic 20 mg comprimate filmate</i>
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	<i>19 211,25 lei</i>
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	<i>304,94 lei</i>

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

Indicații terapeutice

Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Cotellic în asociere cu vemurafenib trebuie inițiat și monitorizat doar de un medic specialist cu experiență în administrarea tratamentelor antineoplazice.

Înainte de inițierea acestui tratament, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600.

Doze

Doza recomandată de Cotellic este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi.

Tratamentul cu Cotellic se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) și trebuie administrată o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament). Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cotellic trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile.

Pentru informații privind utilizarea vemurafenib, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului acestuia.

Durata tratamentului

Tratamentul cu Cotellic trebuie să continue până când acesta nu mai oferă beneficii pacientului sau până la apariția toxicității inacceptabile (vezi Tabelul 1 de mai jos).

Doze omise

Dacă se omite o doză, aceasta poate fi administrată cu maximum 12 ore înainte de momentul la care trebuie administrată următoarea doză, pentru a menține schema de administrare de o dată pe zi.

Vărsături

În cazul în care apar vărsături după administrarea Cotellic, pacientul nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă și tratamentul trebuie continuat conform planificării, în ziua următoare.

Modificări generale ale dozei

Decizia de scădere a dozei unuia sau ambelor medicamente trebuie să se bazeze pe evaluarea de către medicul prescriptor a profilului individual de siguranță sau de tolerabilitate a pacientului. Modificarea dozei de Cotellic este independentă de modificarea dozei de vemurafenib.

Dacă se omit doze din cauza toxicității, acestea nu trebuie administrate ulterior. Dacă doza a fost redusă, aceasta nu trebuie crescută ulterior.

Tabelul 1 oferă recomandări generale privind modificarea dozei de Cotellic

Tabelul 1 Recomandări privind modificarea dozei de Cotellic

Grad (CTC-AE)*	Doză recomandată de Cotellic
Grad 1 sau grad 2 (tolerabilă)	Nu este necesară scăderea dozei. Se menține Cotellic în doză de 60 mg o dată pe zi (3 comprimate)
Grad 2 (intolerabilă) sau grad 3/4	
Primul eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 40 mg o dată pe zi (2 comprimate)
Al doilea eveniment	Se întrerupe tratamentul până evenimentul se remite la grad ≤ 1 , se reîncepe tratamentul cu doza de 20 mg o dată pe zi (1 comprimat)
Al treilea eveniment	Se va avea în vedere întreruperea permanentă a tratamentului

*Severitatea evenimentelor adverse clinice apreciată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse, versiunea 4.0 (CTC-AE - *Common Terminology Criteria for Adverse events* v4.0)



Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată conform analizei de farmacocinetică populațională. Datele privind utilizarea Cotellic la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate, prin urmare nu poate fi exclusă apariția unui efect. Cotellic trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Nu există recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, concentrațiile de cobimetinib liber pot fi mai mari comparativ cu cei cu funcție hepatică normală. Rezultate anormale ale testelor de laborator de evaluare a funcției hepatice pot surveni în timpul tratamentului cu medicamentul Cotellic și se recomandă precauție la pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică.

Pacienți de altă rasă decât cea caucaziană

Siguranța și eficacitatea Cotellic au fost stabilite numai la pacienții de rasă caucaziană.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Cotellic la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Cotellic este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

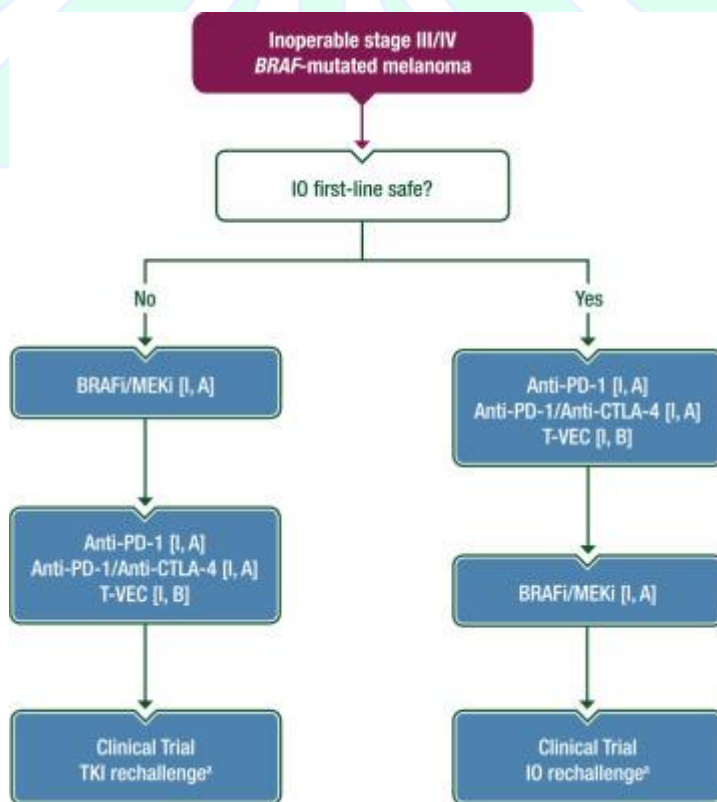
Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Roche Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Cobimetinibum și DC Cotellic 20 mg comprimate filmate pentru indicația: „Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 4, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

GHIDURILE DE PRACTICĂ CLINICĂ ESMO PENTRU DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE ALE
MELANOMULUI CUTANAT - 2019

Tratamentul sistemic al bolii nerezecabile în stadiul III și IV

Tratamentul melanomului nerezecabil în stadiile III și IV a fost revoluționat de imunoterapii și terapii țintite. Ambele strategii au arătat o supraviețuire semnificativ îmbunătățită în comparație cu utilizarea chimioterapiei (ChT). În pofida progresului în tratamentul bolii avansate, multe întrebări rămân fără răspuns, iar pentru majoritatea pacienților cu melanom, prognosticul rămâne prost. Prin urmare, includerea în studiile clinice rămâne prioritară în toate situațiile.



Algoritmul de tratament pentru melanomul mutat BRAF în stadiul III și IV inoperabil. o readministrare IO poate fi ipilimumab, dacă nu a fost administrat anterior, nivolumab sau pembrolizumab dacă a fost administrată o altă linie de tratament după eșecul IO [II, B] sau ipilimumab/nivolumab din nou dacă nu a fost administrat anterior [IV, B]. După cum este descris în textul principal, tratamentul dincolo de progresie ar putea fi o opțiune pentru pacienții selectați [IV, C]. BRAFi, inhibitor BRAF; CTLA-4, antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice; IO, imuno-oncologie; MEKi, inhibitor de MEK; PD-1, proteina de moarte celulară programată 1; T-VEC, talimogene laherparepvec; TKI, inhibitor de tirozin kinaza.

Tratament de primă linie

Actualul tratament standard de primă linie pentru melanomul nerezecabil stadiul III/IV sunt blocarea PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), blocarea PD-1 (nivolumab) combinată cu blocarea CTLA-4 (ipilimumab) și în plus pentru BRAF V600 - melanom mutant [II, B], inhibarea BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) combinată cu inhibarea MEK (**cobimetinib**, trametinib, binimetinib). Pentru stadiul IIIB/C nerezecabil, IV-M1a, talimogene laherparepvec (T-VEC) este, de asemenea, o opțiune [I, B]. (...)

În cazul melanomului cu mutație BRAF, opțiuni suplimentare de primă linie sunt oferite de inhibarea BRAF și MEK. Inhibarea dublă BRAF/MEK este superioară inhibării BRAF cu un singur agent, în ceea ce privește ratele de răspuns, supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) și supraviețuirea generală (SG). În cazul combinației, pe lângă eficacitatea îmbunătățită sunt reduse efectele secundare la nivel cutanat, deși inhibarea MEK adaugă toxicități specifice (la nivelul mușchilor, inimii, ochilor). Un singur agent inhibitor BRAF trebuie utilizat numai în cazul unei contraindicații absolute pentru inhibitorii MEK (MEKi).

Decizia de primă linie între terapiile țintite sau imunoterapii, este studiată în prezent în studii prospective (SECOMBIT, NCT02631447) pentru a defini cel mai bun tratament combinat în ceea ce privește SG (supraviețuirea globală), principala variabilă de eficacitate. Nu există o comparație randomizată directă între cele două abordări, dar meta-analizele sugerează că, în ciuda rezultatelor mai bune în primele 12 luni pentru terapiile țintite, pacienții cu imunoterapie pot avea o supraviețuire mai bună după 1 an. Pacienții cărora imunoterapia le poate fi administrată în siguranță în primele luni, adică pacienții cu tumori care nu progresează foarte repede și nu amenință imediat un organ sau o funcție importantă, ar trebui luați în considerare mai întâi pentru imunoterapie, păstrând terapiile țintite pentru liniile ulterioare.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul publicat la data de 25 mai 2016, a acordat un **beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului Cotellic (cobimetinib) pentru indicația: "în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600".

Strategia terapeutică:

Managementul actual al melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) este orientat de la diagnostic la selecția pacientului pe baza prezenței sau nu la nivelul tumorii a unei mutații BRAF. Când este observată mutația V600, se recomandă stabilirea unei prime linii de terapie duală care combină un inhibitor BRAF (vemurafenib, ZELBORAF sau dabrafenib, TAFINLAR) și un inhibitor de MEK (trametinib, MEKINIST). În prezent este discutat locul nivolumabului și

pembrolizumabului ca alternativă la aceste terapii țintite. Ca a doua linie de tratament, se recomandă nivolumab și pembrolizumab.

Combinatia de terapii țintite anti-BRAF și anti-MEK nu este recomandată ca linie secundară de tratament la pacienții care au primit deja un inhibitor BRAF în monoterapie, ca primă linie de tratament. Monoterapia cu cobimetinib nu a fost evaluată.

Locul medicamentului:

COTELLIC (cobimetinib) în asociere cu vemurafenib este un tratament de primă linie în strategia terapeutică pentru managementul pacienților cu melanom nerezecabil sau metastatic și purtători ai mutației BRAF V600 în același mod ca asocierea trametinib/dabrafenib.

La fel ca MEKINIST în asociere cu dabrafenib, COTELLIC (cobimetinib) în asociere cu vemurafenib oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în strategia terapeutică a melanomului nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600.

Populația țintă a medicamentului Cotellic este reprezentată de pacienții naivi la tratament, cu melanom nerezecabil sau metastatic având o mutație BRAF V600 și poate fi estimată la 1 097 de pacienți.

2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 26 Octombrie 2016 raportul de evaluare nr. TA414, al medicamentului cobimetinib, pentru indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, cobimetinib în asociere cu vemurafenib **nu este recomandat** în cadrul autorizației sale de introducere pe piață pentru tratarea melanomului nerezecabil sau metastatic la adulții cu o mutație BRAF V600.

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. 1191/16 publicat la data de 12 Septembrie 2021 pe site-ul SMC, medicamentul Cobimetinib (DC Cotellic), pentru indicația precizată la punctul 1.9, **nu este recomandat** pentru utilizare în cadrul NHS Scotland. Deținătorul autorizației de introducere pe piață nu a solicitat SMC evaluarea medicamentului în această indicație. Prin urmare, nu se poate recomanda utilizarea acestuia în cadrul NHSScotland.

2.4. IQWiG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 02 Iunie 2016, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWiG din data de 15 Martie 2016, pentru medicamentul Cobimetinib (DC Cotellic), în indicația de la punctul 1.9, a fost identificată ca și comparator terapia cu Vemurafenib.

În Decizia G-BA se menționează **un beneficiu adițional considerabil față de terapia de comparație**. Populația eligibilă pentru tratamentul cu Cobimetinib este estimată la circa 1 400 de pacienți.



3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Cobimetinibum și DC Cotellic 20 mg comprimate filmate este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **16 țări**, din care 15 state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Bulgaria, Cehia, Croația, Danemarca, Franța, Germania, Italia, Lituania, Olanda, Polonia, Slovacia, Slovenia, Spania) și Marea Britanie.

4. COSTURILE TERAPIEI

Pentru calculul costului terapiei, solicitantul a propus ca și comparator asocierea medicamentelor cu **DCI Trametinibum (DC Mekinist) și DCI Dabrafenibum (DC Tafinlar)**.

DCI Trametinibum și DCI Dabrafenib se regăsesc în HG 720/2008 republicată, 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 :

Poz. 108: Trametinibum**1

Poz. 90: Dabrafenibum**1Ω

Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu **1 se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi. Tratamentul cu medicamentele corespunzătoare DCI-urilor notate cu Ω se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Asocierea Trametinibum și Dabrafenibum este compensată conform O.M.S. 564/499/2021:

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

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

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

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

II. Criterii de includere

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

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

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

3. Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)

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

III. Criterii de excludere

• Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

• Alăptarea



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

IV. Posologie

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

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

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

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

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



- Grad 4 - Oprii definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

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

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

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

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

V. Monitorizarea tratamentului.

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

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

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

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

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

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

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

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

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

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

Afectare vizuală - uveită, 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 umflarea a brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

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

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

Având în vedere prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

- *Anexa nr.1, art.1, lit. c)*

comparator - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurarea, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, **care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz.** Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;

- *Anexa nr.2, capitolul I, litera A, pct.23, NOTĂ:*

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau **aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată**, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul



național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.

Prin urmare, **asocierea Trametinibum și Dabrafenibum corespunde definiției comparatorului din O.M.S. 861/2014**, deoarece este rambursată în Listă, respectiv are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional cu medicamentul evaluat.

Întrucât în RCP Cobimetinibum se specifică administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, **costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică.**

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
Cobimetinibum	Cotellic 20 mg compr. film.	Cutie x 63 compr.	19 211,25	304,94
Vemurafenibum	Zelboraf 240 mg compr. film.	Cutie x 56 compr. film.	5 369,90	95,89
Trametinibum	Mekinist 2 mg compr. film.	Cutie x 30 compr. film.	18 407,59	613,59
Dabrafenibum	Tafinlar 75 mg capsule	Cutie x 120 caps.	24 091,88	200,77

PAM – prețul cu amănuntul maximal cu TVA; UT - unitate terapeutică

Cost schemă terapeutică COBIMETINIBUM + VEMURAFENIBUM:

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI COBIMETINIBUM (DC Cotellic 20 mg compr. film.)**

Conform RCP: Doza recomandată de Cotellic este de 60 mg (3 comprimate de 20 mg) administrată o dată pe zi. Tratamentul cu Cotellic se administrează în cadrul unui ciclu de 28 de zile. Fiecare doză este alcătuită din trei comprimate de 20 mg (60 mg) și trebuie administrată o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive (Zilele 1 – 21 de tratament); urmate de o pauză de 7 zile (Zilele 22 – 28 de pauză fără tratament). Fiecare ciclu ulterior de tratament cu Cotellic trebuie început după încheierea perioadei de pauză, fără tratament, cu durata de 7 zile. Tratamentul cu Cotellic trebuie să continue până când acesta nu mai oferă beneficii pacientului sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 304,94 lei x 3 compr. x 274 zile (13 cicluri x 21 zile + 1zi) = **250 660,68 lei**

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI VEMURAFENIBUM (DC Zelboraf 240 mg compr. film.)**

Conform RCP: Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol.

Tratamentul cu vemurafenib trebuie să continue până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 95,89 lei x 8 cpr. X 365 zile = 279 998,80 lei

Cost anual schemă terapeutică COBIMETINIBUM + VEMURAFENIBUM = 250 660,68 + 279 998,80 = **530 659,48 lei**

Cost schemă terapeutică TRAMETINIBUM + DABRAFENIBUM:

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI TRAMETINIBUM (DC Mekinist 2 mg)**

Conform RCP: Doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.

Se recomandă ca pacienții să continue tratamentul cu trametinib până ce nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 613,59 lei x 365 zile = 223 960,35 lei

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI DABRAFENIBUM (DC Tafinlar 75 mg)**

Conform RCP: 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.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Costul terapiei pentru 1 ani calendaristic: 200,77 lei x 4 caps x 365 zile = 293 124,20 lei

Cost anual schemă terapeutică TRAMETINIBUM + DABRAFENIBUM = 223 960,35 + 293 124,20 = **517 084,55 lei.**

Calculul costurilor terapiei evaluate față de comparator

Terapie/Schemă terapeutică	Cost terapie/1 an (lei)	Costuri față de comparator (%)
COBIMETINIBUM + VEMURAFENIBUM	530 659,48	+ 2,63 %
TRAMETINIBUM + DABRAFENIBUM	517 084,55	

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată creșterea costurilor cu 2,63%, respectiv un impact bugetar neutru.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWIG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, cu impact bugetar neutru față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului, care generează între 5% economii și până la 3% costuri)	15
TOTAL	70

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Cobimetinibum și DC Cotellic 20 mg comprimate filmate pentru indicația de la punctul 1.9, 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, P3: Programul național de oncologie.

Menționăm faptul că deținătorul autorizației de punere pe piață, prin reprezentantul său din România, a depus la dosar declarația de exprimare a intenției de angajare într-un mecanism cost-volum sau cost-volum-rezultat, în cazul în care punctajul calculat individual este corespunzător pentru includerea condiționată în *Listă*.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Cobimetinibum și DC Cotellic 20mg comprimate filmate pentru indicația: „*Cotellic este indicat pentru utilizare în asociere cu vemurafenib pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastazat cu mutație BRAF V600*”.

Referințe bibliografice :

1. RCP COTELLIC (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230428159213/anx_159213_ro.pdf)
2. RCP ZELBORAF (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230626159398/anx_159398_ro.pdf)
3. RCP MEKINIST (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230623159683/anx_159683_ro.pdf)
4. RCP TAFINLAR (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221031157512/anx_157512_ro.pdf)
5. AVIZ HAS 2016 (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2620147/fr/cotellic-cobimetinib-anti-mek-inhibiteur-de-proteine-kinase)
6. NICE GUIDANCE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta414>)
7. SMC ADVICE (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cobimetinib-cotellic-nonsubmission-119116/>)
8. Raport IQWiG/G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/205/#beschluesse>)
9. ESMO 2019 Cutaneous melanoma ([https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)32563-1/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)32563-1/fulltext))
10. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat
11. H.G. Nr. 720/2008 republicată
12. O.M.S. 2408/2023

Raport finalizat la data de 07.11.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu