

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MIRDAMETINIBUM

INDICAȚIE: *ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste*

Data depunerii dosarului

20.11.2025

Numărul dosarului

82984

PUNCTAJ: 70

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MIRDAMETINIBUM

1.2. DC: Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile

1.3. Cod ATC: L01EE05

1.4. Data eliberării APP: 17.07.2025

1.5. Deținătorul de APP: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

1.6. Tip DCI: nou (orfan)

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

Forma farmaceutică	comprimat dispersabil
Concentrație	1 mg
Calea de administrare	administrare orală
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din polietilena de înalta densitate (HDPE) x 42 compr. Dispersabile cutie cu 1 flac. din polietilena de înalta densitate (HDPE) x 84 compr. dispersabile

1.8. Preț conform avizelor interne de preț cu valoarea aprobată nr. AFR 9268/03.11.2025 și AFR 9277/03.11.2025, eliberate de către Ministerul Sănătății:

Medicament	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (LEI)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (LEI)
Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile x 42 cpr.	29.569,55 LEI	704,03 LEI
Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile x 84 cpr.	59.066,61 LEI	703,17 LEI

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică

Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste.

Doze

Doza recomandată de Ezmekly este de 2 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la interval de 12 ore) pentru primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza maximă este de 4 mg administrată de două ori pe zi (vezi Tabelul 1).

Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, Ezmekly este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile de 1 mg care pot fi dispersate în apă. Doza recomandată pentru pacienții cu o SC mai mică de 0,40 m² nu a fost stabilită.

Tabelul 1: Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Suprafața corporală (SC)	Doza recomandată
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg de două ori pe zi
De la 0,70 la 1,04 m ²	2 mg de două ori pe zi
De la 1,05 la 1,49 m ²	3 mg de două ori pe zi
≥ 1,50 m ²	4 mg de două ori pe zi

Durata tratamentului

Tratamentul cu Ezmekly trebuie să continue până la progresia NP sau apariția unei toxicități inacceptabile.

Doză omisă

Dacă se omite o doză de Ezmekly, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Datele clinice la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste sunt limitate.

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată nu sunt recomandate ajustări ale dozelor, pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (CrCl ≥ 15 până la < 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind doza.

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină totală > LSN la 1,5 x LSN sau bilirubină totală ≤ LSN și AST > LSN), pe baza unei analize farmacocinetice populaționale. Ezmekly nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă și, prin urmare, nu se pot face recomandări privind dozele.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ezmekly la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Ezmekly se administrează pe cale orală.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Capsulele de Ezmekly trebuie înghițite întregi, cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate, rupte sau deschise pentru a asigura administrarea dozei complete. Pentru pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 2 și < 6 ani și pentru pacienții care nu pot înghiți capsulele întregi, Ezmekly este disponibil și sub formă de comprimate dispersabile de 1 mg care pot fi dispersate în apă.(1)

Precizări SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, compania Merk România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI MIRDAMETINIBUM și DC Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile, pentru indicația terapeutică „Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 5 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, respectiv: „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE - prezentat în scop informativ:

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI MIRDAMETINIBUM și DC Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat într-un singur stat membru al Uniunii Europene: Germania.

2. NEUROFIBROMATOZA DE TIP 1 (NF1) - CARACTERISTICI, EPIDEMIOLOGIE, MANAGEMENT ȘI TRATAMENT

Neurofibromatoza de tip 1 (NF1) este o tulburare genetică cu transmitere autozomal dominantă, cu o incidență anuală la naștere de aproximativ 1 din 2500 de indivizi la nivel mondial. Aproximativ jumătate dintre cazuri sunt moștenite, iar restul rezultă din mutații de novo ale genei supresoare de tumori NF1, situată pe cromozomul 17q11.2. O revizuire sistematică și meta-analiza a 10 publicații privind incidența și prevalența NF1 în Uniunea Europeană, Regatul Unit, Israel și Cuba a arătat că incidența NF1 la naștere este de 1 din 2662, iar prevalența este de 3,16 cazuri la 10.000 de persoane.

NF1 este cauzată de mutații germinale ale genei supresoare de tumori NF1 (17q11.2), care codifică proteina supresoare de tumori neurofibromina 1. Neurofibromina 1 este o proteină activatoare a GTPazei guanozin-5'-trifosfat (GTP) care promovează conversia RAS (Rat Sarcoma Virus) activ, legat de GTP, în RAS inactiv, legat de guanozin-5'-difosfat (GDP), funcționând astfel ca un regulator negativ al protooncogenului RAS, o moleculă cheie în controlul creșterii celulare.

O mutație NF1 care duce la pierderea funcției determină incapacitatea de a inactiva RAS. Persoanele afectate se nasc cu o copie mutată (non-funcțională) și o copie funcțională a genei NF1 în fiecare celulă a corpului. Deși multe dintre caracteristicile clinice ale acestui sindrom sunt evidente de la naștere, pierderea completă a funcției genei este necesară pentru formarea tumorilor (inclusiv a neurofibroamelor plexiforme), prin dobândirea unei mutații somatice NF1 în celule selectate.

Pacienții cu NF1 au un risc crescut de a dezvolta tumori ale sistemului nervos central și periferic. Neurofibroamele plexiforme (PN) sunt unele dintre cele mai frecvente tumori benigne și apar la aproximativ 20% - 50% dintre pacienții cu NF1.

Neurofibroamele sunt tumori benigne ale tecii nervoase, vizibile histologic, care pot fi împărțite în două categorii principale: neurofibroame cutanate sau neurofibroame plexiforme (NP). Neurofibroamele cutanate își au originea în ramurile terminale ale nervilor din piele și apar rar înainte de pubertate, în timp ce NP se dezvoltă de obicei de-a lungul nervilor mari și plexurilor și sunt prezente de la naștere.

Manifestările NP variază și pot deveni evidente pe măsură ce pacientul înaintază în adolescență și la începutul vieții adulte. NP tipice se disting clinic de neurofibroamele localizate (sau „nodulare” sau „atipice”) prin faptul că au potențial de transformare malignă și sunt considerate de unii autori ca fiind pre-maligne.

Neurofibroamele plexiforme pot avea forme complexe și uneori pot ajunge la dimensiuni foarte mari, unele fiind documentate ca reprezentând până la 20% din greutatea corporală. Ele se pot dezvolta de-a lungul nervilor oriunde în corp și pot fi localizate în jurul orbitei, feței, membrilor superioare și inferioare, spatelui, toracelui, abdomenului, gâtului, plexului brahial și/sau plexului lombosacral. Acestea poate provoca simptome clinice precum deformări, disfuncții motorii (slăbiciune și limitarea mobilității), durere și disfuncții neurologice.

NF1 se caracterizează prin manifestări cutanate, neurologice, scheletice și neoplazice diverse și progresive. Manifestările criteriilor clinice de diagnostic NF1 apar de obicei în următoarea ordine: macule café-au-lait, pistrui axilari și/sau inghinali, noduli Lisch (hamartoame ale irisului) și, în final, neurofibroame.

Studiile retrospective longitudinale au demonstrat diferențe legate de vârstă în ceea ce privește neurofibroamele plexiforme, cu o corelație inversă puternică între creșterea NP și vârsta pacientului. O analiză a arătat că rata de creștere a tumorilor la pacienții sub 10 ani a fost semnificativ mai mare decât la pacienții peste 10 ani.

În mod similar, un studiu observațional pe 49 de pacienți cu vârste între 3 și 25 de ani (mediana 8,3 ani) a arătat că volumul NP a crescut mai rapid decât greutatea corporală în timp ($p = 0,026$) și a existat o tendință ca pacienții mai tineri decât mediana de 8,3 ani să prezinte o creștere anuală mai mare a volumului NP comparativ cu copiii mai mari (21,1% vs 8,4% modificare a volumului pe an, $p = 0,001$).

În concluzie, aceste date indică faptul că rata de creștere a NP la pacienții cu NF1 diferă în funcție de vârstă și susțin analiza independentă a răspunsului volumetric la participanții adulți și pediatrici.

Abordarea terapeutică a diferitelor tumori asociate cu NF1 depinde de tipul tumorii, de efectul acesteia asupra țesuturilor învecinate și de complicațiile asociate. La nivel european a fost aprobat în iunie 2021 tratamentul sistemic cu selumetinib (Koselugo), un inhibitor selectiv MEK administrat oral, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme simptomatice și inoperabile la pacienții pediatrici cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 3 ani și

peste. În Statele Unite, este aprobat pentru tratamentul pacienților pediatrici cu NF1, cu vârsta de ≥ 2 ani, care au NP simptomatice și inoperabile.

Până la aprobarea medicamentului Ezmekly în iulie 2025, la nivel european nu era aprobat niciun medicament pentru adulți sau copii cu NF1 și neurofibroame plexiforme cu vârsta sub 3 ani.(2)

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DCI MIRDAMETINIBUM

La data de 25 iulie 2019, Comisia Europeană a acordat desemnarea de medicament orfan EU/3/19/2184 companiei Voisin Consulting S.A.R.L., Franța, pentru N-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodofenilamino)-benzamidă (cunoscut și sub denumirea PD-0325901), utilizat pentru tratamentul neurofibromatozei de tip 1.

Neurofibromatoza de tip 1 este o boală ereditară în care pacientul dezvoltă tumori benigne de-a lungul nervilor. Severitatea bolii variază de la un pacient la altul, iar simptomele includ pete de culoare deschisă, cafenie, pistrii în zone neobișnuite (precum axilele, regiunea inghinală și sub sâni), hipertensiune arterială, probleme ale oaselor, ochilor și sistemului nervos, dificultăți de învățare și statură mică.

Pacienții pot dezvolta, de asemenea, cancer, inclusiv cancer al nervului optic. Boala este cauzată de mutații ale unei gene numite NF1, care duc la creșterea necontrolată a celulelor din sistemul nervos.

Neurofibromatoza de tip 1 este o boală debilitantă din cauza afectării produse de tumori și poate fi, de asemenea, amenințătoare de viață, ca urmare a riscului crescut de apariție a cancerului.

La momentul desemnării, neurofibromatoza de tip 1 afecta aproximativ 3 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană. Aceasta corespundea unui total de aproximativ 156.000 de persoane și se situa sub pragul pentru desemnarea de medicament orfan, care este de 5 persoane la 10.000.

La momentul desemnării, nu existau tratamente autorizate în Uniunea Europeană pentru neurofibromatoza de tip 1. Intervenția chirurgicală era utilizată pentru îndepărtarea tumorilor, iar chimioterapia era folosită pentru cancerele cauzate de această afecțiune.

Acest medicament blochează enzimele MEK1/2, care sunt implicate în stimularea creșterii celulelor. MEK1/2 sunt hiperactive în anumite tipuri de cancer, ceea ce determină creșterea necontrolată a celulelor. Prin blocarea acestor enzime, se estimează că medicamentul va încetini creșterea celulelor tumorale în neurofibromatoza de tip 1.

La momentul depunerii cererii pentru desemnarea de medicament orfan, studiile clinice cu acest medicament la pacienți cu neurofibromatoză de tip 1 erau în desfășurare.(3)

La data de 26 mai 2025, Comitetul pentru Medicamente Orfane a recomandat ca medicamentul Ezmekly, N-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodo-fenilamino)-benzamidă (mirdametinib), pentru tratamentul neurofibromatozei de tip 1, să nu fie eliminat din Registrul comunitar al medicamentelor orfane, întrucât:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în totalitate în domeniul de aplicare al afecțiunii orfane pentru care a fost desemnat medicamentul orfan;
- prevalența neurofibromatozei de tip 1 a fost estimată ca rămânând sub 5 la 10.000 și a fost stabilită la aproximativ 3 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul evaluării criteriilor de desemnare;
- afecțiunea este amenințătoare de viață din cauza reducerii speranței de viață și cronic debilitantă din cauza deficitelor cognitive și a dificultăților de învățare, scoliozei, convulsiilor, displaziei osoase și a riscului crescut de a dezvolta neoplasme benigne și maligne;
- la momentul respectiv, nu exista nicio metodă satisfăcătoare autorizată în Uniunea Europeană pentru tratamentul tuturor pacienților incluși în indicația terapeutică a medicamentului Ezmekly.(4)

4. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ CLINICĂ

Prin Decizia de punere în aplicare a Comisiei nr. C(2025)5082 final/17.07.2025 de acordare a autorizației de introducere pe piață condiționate, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului, medicamentul "Ezmekly - mirdametinib", medicament orfan de uz uman, a fost aprobat pentru indicația *Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste.* (5)

Mirdametinib este un inhibitor selectiv, necompetitiv al protein kinazelor activate de mitogen 1 și 2 (MEK1/2). Mirdametinib blochează activitatea MEK și calea sarcom (RAS) - fibrosarcom accelerat rapid (RAF)-MEK la șobolan. Prin urmare, inhibarea MEK blochează proliferarea și supraviețuirea celulelor tumorale în care este activată calea RAF-MEK-kinaza extracelulară asociată (ERK).

Eficacitate clinică

Eficacitatea mirdametinib a fost evaluată la 114 pacienți în ReNeu, un studiu de fază 2 multicentric, deschis, cu un singur braț, la pacienți cu vârsta ≥ 2 ani cu NP NF1 simptomatică inoperabilă care cauzează morbiditate semnificativă. Un NP inoperabil a fost definit ca un NP care nu poate fi îndepărtat complet pe cale chirurgicală fără risc de morbiditate substanțială din cauza înglobării sau apropierii de structuri vitale, invazivității sau vascularității ridicate a NP. Pacienții au primit Ezmekly 2 mg/m² pe cale orală de două ori pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Un total de 58 de pacienți adulți au primit Ezmekly. Vârsta mediană a fost de 34,5 ani (între 18 și 69 de ani); 85% erau caucazieni, 64% erau de sex feminin și 3,4% aveau peste 65 de ani. Aproximativ jumătate dintre pacienți (53%)

aveau un NP progresiv la intrarea în studiu, 48% aveau tumora în zona capului și gâtului, iar 69% au suferit o intervenție chirurgicală anterioară. Toți pacienții au avut morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (90%), desfigurarea sau deformarea majoră (52%) și disfuncția motorie (40%).

Un total de 56 de pacienți copii și adolescenți au primit Ezmekly; 57% aveau vârste cuprinse între 2 și 11 ani și 43% aveau vârste cuprinse între 12 și 17 ani. Vârsta mediană a fost de 10,0 ani (între 2 și 17 ani); 66% erau caucazieni, 64% erau femei și 54% erau de sex feminin. Jumătate dintre participanți (50%) aveau tumora la nivelul capului și gâtului, majoritatea participanților aveau un NP progresiv la intrarea în studiu (63%), iar 36% au suferit anterior o intervenție chirurgicală. Majoritatea pacienților (96%) au avut morbidități semnificative. Cele mai frecvent raportate morbidități au fost durerea (70%), desfigurarea sau deformarea majoră (50%) și disfuncția motorie (27%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmată, definită ca procentul de pacienți cu răspuns complet (dispariția NP țintă) sau răspuns parțial confirmat (reducerea cu $\geq 20\%$ a volumului NP confirmată la evaluări tumorale consecutive, aproximativ la fiecare patru cicluri, în interval de 2-6 luni în timpul fazei de tratament de 24 de cicluri). Starea de răspuns tumoral a fost evaluată prin revizuire centralizată independentă în orb (BICR) aproximativ la fiecare patru cicluri, utilizând analiza volumetrică a imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM). Rata de răspuns obiectiv a fost evaluată conform criteriilor REiNS (Evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză) cu două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet de către un BICR în termen de 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

Un obiectiv secundar de eficacitate a fost determinarea duratei răspunsului pentru pacienții care au obținut un răspuns obiectiv confirmat.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 2. Timpul median până la apariția răspunsului a fost de 7,8 luni (interval: de la 4,0 luni până la 19,0 luni) pentru cohorta de adulți și 7,9 luni (interval: de la 4,1 luni până la 18,8 luni) pentru cohorta de copii și adolescenți. Durata mediană a răspunsului nu a fost atinsă pentru nicio cohortă.

Tabelul 2. Rezultatele de eficacitate în ReNeu

	Adulți (N=58)	Copii și adolescenți (N=56)
Rata de răspuns obiectiv confirmată conform REiNS de BICR ^{a, b} n (%)	24 (41%)	29 (52%)
ÎI 95% ^c	(29, 55)	(38, 65)
Răspuns complet confirmat, n (%)	0	0
Răspuns parțial confirmat, n (%)	(29, 55)	29 (52%)
Durata răspunsului		
DoR ≥ 12 luni ^d	21 (88%)	26 (90%)
DoR ≥ 24 luni ^d	12 (50%)	14 (48%)

Abrevieri: Î = interval de încredere; BICR = revizuire centrală independentă în orb; REiNS = evaluarea răspunsului în neurofibromatoză și schwannomatoză; DoR = durata răspunsului

^a Răspunsul obiectiv confirmat a fost definit ca două evaluări consecutive ale răspunsului parțial sau răspunsului complet evaluat de o BICR în intervalul 2-6 luni în timpul fazei de tratament cu 24 de cicluri.

^b Pacienții care nu au avut nicio evaluare RMN după momentul inițial sau niciun răspuns obiectiv confirmat au fost tratați ca nerespondenți.

^c Obținută folosind metoda Clopper-Pearson.

^d Durata răspunsului (data-limită, iunie 2024) a fost evaluată utilizând metoda Kaplan-Meier.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la unul sau mai multe subgrupuri de pacienți copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat printr-o așa-numită „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Rezumatul profilului de siguranță

În lotul de pacienți adulți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost dermatita acneiformă (83%), diareea (55%), greața (55%), creșterea creatinfosfokinazei din sânge (47%), durere musculo-scheletică (41%), vărsături (37%) și oboseală (36%). Reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului la > 1 pacient adult au fost dermatită acneiformă, diaree, greață, erupție cutanată și vărsături. Au fost raportate următoarele reacții adverse grave: durere abdominală (3%), durere musculo-scheletică (1,3%) și ocluzia venei retiniene (1,3%).

În lotul de pacienți copii și adolescenți cu NF1, cele mai frecvente reacții adverse de orice grad au fost creșterea creatinfosfokinazei din sânge (59%), diaree (55%), dermatită acneiformă (43%), durere musculo-scheletică (41%), durere abdominală (40%), vărsături (40%) și cefalee (36%). A fost raportată următoarea reacție adversă gravă: durere musculo-scheletică (1,7%). (1)

5. PUNCTAJ

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

Criteriu	Nr. de puncte
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70

2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente: a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	0
Total	70

Calculul costului terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP: Doza recomandată de Ezmekly este de 2 mg/m² de suprafață corporală (SC), administrată de două ori pe zi (aproximativ la interval de 12 ore) pentru primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza maximă este de 4 mg administrată de două ori pe zi.

Doza recomandată în funcție de aria suprafeței corporale

Suprafața corporală (SC)	Doza recomandată
De la 0,40 la 0,69 m ²	1 mg de două ori pe zi
De la 0,70 la 1,04 m²	2 mg de două ori pe zi
De la 1,05 la 1,49 m ²	3 mg de două ori pe zi
≥ 1,50 m ²	4 mg de două ori pe zi

Pentru calculul costului terapiei vom lua în considerare doza de 1 mg (comprimate dispersabile) de două ori pe zi corespunzătoare unei suprafețe corporale de la 0,40 la 0,69 m².

Cost tratament/ciclu= PAM x 2 x 21 zile/ciclu= 703,17 LEI x 2 x 21 zile= 29.533,14 LEI.

Cost anual= 365 zile/28 x 21 x 2 x PAM= 365/28 x 21 x 2 x 703,17 LEI= 384.985,57 LEI.

6. CONCLUZII

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI MIRDAMETINIBUM și DC Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile, pentru indicația „Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste”, întrunește punctajul de **inclușdare 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 C1, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu al unor grupe de boli în regim de compensare 100% din prețul de referință.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI MIRDAMETINIBUM și DC Ezmekly 1 mg comprimate dispersabile, pentru indicația „*Ezmekly ca monoterapie este indicat pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice, inoperabile la pacienții adulți, adolescenți și copii cu neurofibromatoză de tip 1 (NF1) cu vârsta de 2 ani și peste*”.

Referințe bibliografice:

1. [RCP Ezmekly, INN-mirdametinib](#)
2. [EPAR Ezmekly, INN-mirdametinib](#)
3. [Public summary of opinion on orphan designation N-\(\(R\)-2,3-dihydroxypropoxyl\)-3,4-difluoro-2-\(2-fluoro-4-iodo-phenylamino\)-benzamide for the treatment of neurofibromatosis type 1](#)
4. [Orphan Maintenance Assessment Report - Ezmekly](#)
5. [Decizia dec 166653 ro.pdf](#)

Raport finalizat în data de: 20.02.2025

Director General DGIF

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS

Dr. Mihaela Popescu