MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: DABRAFENIBUM

INDICAȚIE*: in asociere cu Trametinib pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă*

Data depunerii dosarului	**15.09.2020**
Numărul dosarului	**14610**

Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Dabrafenibum
1.2.1. DC: Tafinlar 50 mg capsule
1.2.2. DC: Tafinlar 75 mg capsule
1.3. Cod ATC: L01XE23
1.4. Data eliberării APP: 27 mai 2019
1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited - Irlanda
1.6. Tip DCI: cunoscut
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**capsule**
Concentraţii	**50 mg și 75 mg**
Calea de administrare	**orală**
Mărimea ambalajului pentru Tafinlar 50 mg capsule și Tafinlar 75 mg capsule	**Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilenă şi agent deshidratant silicagel x 120 capsule**

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/2020 cu ultima completare din data de 09.02.2021 [4]

Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Tafinlar 50 mg capsule	**20,244.93 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Tafinlar 50 mg capsule	**168.70775 lei**
Preţul cu amănuntul pe ambalaj pentru Tafinlar 75 mg capsule	**30,331.98 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Tafinlar 75 mg capsule	**252.7665 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Tafinlar 50 mg capsule și Tafinlar 75 mg capsule[1]

Indicaţie terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
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.	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.	Nu este menționată durata medie a tratamentului. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile. În contextul tratamentului adjuvant al melanomului, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă nu are loc recidiva bolii sau dacă nu apare toxicitate inacceptabilă

Alte informații din RCP Tafinlar:

Reducerile recomandate ale dozei şi recomandările privind modificarea dozei sunt menţionate în Tabelele 1, respectiv 2.

Tabelul 1 : Reduceri recomandate ale dozei

Nivel de doză	Doză de dabrafenib în asociere cu trametinib	Doza de trametinib * Numai în asociere cu dabrafenib
Doza inițială	150 mg de două ori pe zi	2 mg o dată pe zi
Prima reducere a dozei	100 mg de două ori pe zi	1.5 mg o dată pe zi
A doua reducere a dozei	75 mg de două ori pe zi	1 mg o dată pe zi
A treia reducere a dozei	50 mg de două ori pe zi	1 mg o dată pe zi
Nu se recomandă ajustarea dozei de dabrafenib sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu trametinib. Nu se recomandă ajustarea dozei de trametinib sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în asociere cu dabrafenib.		

Tabelul 2: Schema modificării dozei în funcţie de gradul oricăror evenimente adverse (RA)

Grad (CTC-AE)*	**Modificări recomandate ale dozei de dabrafenib Administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib**
Grad 1 sau grad 2 (tolerabil)	Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau grad 3	Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.
Grad 4	Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia

* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTC-AE) v4.0

***Insuficienţă renală**: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.*

***Insuficienţă hepatică**: Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea la nivelul ficatului şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.*

Grupe speciale de pacienţi

Pacienţi non-caucazieni: Date limitate privind siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la pacienţii non-caucazieni. Analiza farmacocinetică populaţională nu a evidenţiat diferenţe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienţii asiatici şi caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei de dabrafenib la pacienţii asiatici.

Vârstnici
Nu este necesară o modificare a dozei iniţiale la pacienţii cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte

1.10. Compensare actuală

În H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 09.12.2020, aflat în vigoare la data redactării acestui raport, medicamentul cu DCI Dabrafenibum este inclus în P3: Programul naţional de oncologie, din cadrul Secţiunii C2 ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc,, a Sublistei C ,,DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în regim de compensare 100%,,. Medicamentul este poziționat la nr. 90 cu adnotarea specifică contractelor cost-volum. [2]

În O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultima completare din data de 12.02.2021, protocolul aferent DCI Dabrafenibum + DCI Trametinibum introdus prin O. nr. 475/308/2017 de la data de 27 aprilie 2017 este următorul [3]:

,, Indicaţie: Melanomul malign

I. Indicaţii:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă.

2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienţilor adulţi cu melanom de stadiul III, cu mutaţie BRAF V600, după rezecţie completă.

II. Criterii de includere

I. Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani

II. A. Melanom malign avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau

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

III. Prezenţa mutaţiei BRAF V600 (pentru ambele indicaţii)

IV. Pacienţi cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul iniţierii tratamentului cu dabrafenib şi trametinib) – criteriu valabil doar pentru indicaţia de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- *Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi*
- *Alăptarea*
- *Tratament anterior cu alţi 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 indicaţia de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicaţia de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurenţa (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 înghiţite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise şi nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilităţii 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 aceleaşi ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib şi trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeaşi oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineaţă, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienţi:
Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea dabrafenib la copii şi adolescenţi (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacţii adverse ale dabrafenib care nu au fost observate şi la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficienţă hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică şi secreţia biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib şi a metaboliţilor săi, astfel încât pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată şi severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienţi cu metastaze cerebrale - condiţia necesară pentru iniţierea tratamentului cu dabrafenib şi trametinib la aceşti pacienţi este ca aceştia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienţii 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 iniţiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior şi nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depăşeşte 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 potenţiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:
• Interacţiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:
Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcţie de intensitatea evenimentelor adverse – Grad (CTC-AE) pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:*
- Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuaţi şi monitorizaţi tratamentul conform indicaţiilor clinice.
- Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeţi tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 şi reduceţi cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- Grad 4 - Opriţi definitiv sau întrerupeţi terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 şi reduceţi doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:
- Doza iniţială - 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 iniţială - 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 şi 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 şi urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
• Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariţie a insuficienţei ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
• Evaluare biologică a cărei complexitate o stabileşte 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) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie 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 acelaşi scop, examen ginecologic şi urologic, la iniţierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie şi 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 şi 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 şi abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la iniţierea şi la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutaţie 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 şi hemoragii letale, au avut loc la pacienţii cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită şi irită la pacienţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamaţia oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamaţiei 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 şi în asociere cu trametinib. Pacienţii cu evenimente febrile neinfecţioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei şi/sau scăderea dozei şi la tratamentul de susţinere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficienţă 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.

Insuficienţă renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudenţă în acest context. Evenimente hepatice - se recomandă ca pacienţilor care primesc tratamentul

cu trametinib să li se monitorizeze funcţiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

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

Erupţii 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 subiecţii trataţi cu dabrafenib în monoterapie şi în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei şi a lipazei serice. Pacienţii trebuie atent monitorizaţi după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

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

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului
1. Decesul pacientului
2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa 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
Iniţierea 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 desemnaţi.,,

2. PRECIZĂRI DETM

Aplicantul a solicitat evaluarea dosarului medicamentului cu DCI Dabrafenibum pentru indicația **,,***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*,, conform criteriilor de adăugare prevăzute în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din data de 31.07.2020.

Precizăm că la data de 25.05.2020 ANMDMR a emis decizia cu nr. 548 pentru DCI Dabrafenibum + DCI Trametinibum cu indicația **,,** *Trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600*,,. Această evaluare a urmat criteriile de mutare-adăugare prevăzute în O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din anul 2018. În acest context, amintim că în anul 2020, anterior emiterii deciziei cu nr. 548/2020, medicamentele cu DCI Trametinibum și DCI Dabrafenibum erau incluse în Lista cu notarea specifică contractelor cost-volum.

Indicațiile rambursate aferente celor 2 DCI menționate prevăzute în O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultima completare din data de 24.07.2019, erau următoarele:

- pentru DCI Dabrafenibum indicația terapeutică compensată a fost: ,,*Dabrafenib este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv pentru mutația BRAF V600*,,;
- pentru DCI Combinaţii Dabrafenibum + Trametinibum indicația terapeutică compensată a fost: ,, *Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutaţia BRAF V600 prezentă*,,.

În anul 2020, DETM la cererea solicitantului a evaluat aceleași medicamente pentru indicațiile pentru care acestea erau introduse în Listă în regim condiționat, respectiv ,, *Dabrafenib administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienţilor adulţi cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutaţia BRAF V600*,, și ,,*Trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600*,,. Evaluarea a fost finalizată prin aplicarea criteriilor menționate în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din anul 2018. Punctajul obținut a fost cel corespunzător includerii necondiționate în Listă. În acest sens, la data de 25.05.2020 a fost emisă decizia președintelui ANMDMR cu nr. 548. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul ANMDMR și poate fi consultat la următorul link: https://www.anm.ro/_/EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/20295_Trametinibum_Mekinist.pdf.

Prin urmare, actuala solicitare a aplicantului de evaluare tehnică conform criteriilor de adăugare în Listă este dictată de decizia ANMDMR de compensare necondiționată emisă în prealabil de agenție pentru cele 2 DCI.

3. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform OMS nr. 861/2014 actualizat, cu ultima completare din anul 2020 [5]:

- *adăugarea reprezintă includerea în cadrul aceleaşi indicaţii a unei alte concentraţii, a altei forme farmaceutice, a unui segment populaţional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;*
- *în vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populaţional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 şi 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situaţia descrisa la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1;*
- *Crearea adresabilităţii pentru pacienţi reprezintă criteriul cu nr.1 din tabelul 1;*
- *Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie reprezintă criteriul cu nr.2 din tabelul 1.*

1) Crearea adresabilităţii pentru pacienţi

- *pacienții adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă (includerea acestui segment populational în protocolul aferent DCI Dabrafenibum+DCI Trametinibum va fi posibilă în contextul în care medicamentul cu DCI Dabrafenibum va fi introdus în prealabil în Listă în regim necondiționat pentru*

indicatiile de asociere cu Trametinib și pentru care va exista protocol aprobat prin OMS/CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat, care să menționeze indicațiile incluse în decizia Președintelui ANMDMR cu nr. 548/2020).

Amintim că medicamentul dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutaţiile oncogenice în gena BRAF determină proteine RAS/RAF/MEK/ERK activate constitutiv. Mutaţiile în gena BRAF au fost identificate cu frecvenţă ridicată în tipurile specifice de cancer, inclusiv în 50% din cazurile de melanom. Mutaţia BRAF cel mai des întâlnită este V600E, care reprezintă aproximativ 90% din mutaţiile BRAF observate în cazurile de melanom. Datele preclinice generate în testele biochimice au demonstrat că dabrafenib inhibă kinazele BRAF care prezintă mutaţiile activatoare ale codonului 600.

La subiecţii cu melanom ce prezintă mutaţia BRAF V600, administrarea de dabrafenib a avut ca efect inhibarea biomarkerului tumoral ERK fosforilat faţă de momentul iniţial.

Trametinibul este un inhibitor alosteric, reversibil, cu grad ridicat de specificitate, al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK 2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK). Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze pe această cale, MEK și RAF și prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii. Administrarea concomitentă de dabrafenib cu trametinib a evidențiat activitate antitumorală în liniile de celule ale melanomului cu mutații BRAF V600 in vitro și întârzie apariția rezistenței in vivo la xenogrefele din melanomul cu mutații BRAF V600.

Eficacitatea și siguranța dabrafenibului în asociere cu trametinib au fost studiate într-un studiu multicentric, cu protocol BRF115532 (COMBI-AD), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat pacienți cu melanom în stadiul III (stadiul IIIA [metastaze la nivelul ganglionilor limfatici >1 mm], IIIB sau IIIC) și pacienți cu melanom cutanat de stadiu III, cu mutație BRAF V600 E/K, după rezecție completă.

Pacienții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra fie terapie asociată (dabrafenib 150 mg de două ori zilnic și trametinib 2 mg o dată zilnic), fie două medicamente placebo, pe o perioadă de 12 luni. Înrolarea a necesitat rezecția completă a melanomului, cu limfadenectomie completă, efectuată cu maximum 12 săptămâni anterior randomizării. Nu a fost permis niciun tratament antineoplazic sistemic anterior, inclusiv radioterapie.

Au fost eligibili pacienți cu antecedente de neoplazie anterioară, care nu au prezentat recidive minimum 5 ani. Nu au fost eligibili pacienții care au prezentat neoplazii, cu mutații confirmate de activare RAS.

Pacienții au fost grupați după status-ul mutației BRAF (V600E față de V600K) și stadiul bolii înainte de intervenția chirurgicală, utilizând Sistemul Comitetului Unit American pentru Cancer (AJCC) de stadializare a melanomului, ediția 7 (după sub-stadii stadiul III, indicând niveluri diferite de implicare a ganglionilor limfatici, dimensiune a tumorii primare și ulcerație).

Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără recidivă, evaluată de investigator (SFR), definită ca timpul de la randomizare până la recidiva bolii sau deces din orice cauză.

Evaluarea radiologică a tumorii a fost efectuată la interval de 3 luni în primii doi ani și la interval de 6 luni după aceea, până când a fost observată prima recidivă.

Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea generală (SG criteriu secundar major), absența recidivei (AR) și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

La studiu au participat 870 de pacienți, care au fost randomizați pe brațele de tratament pentru a li se administra terapia asociată (n=438) și placebo (n=432). Cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (99%) și de sex masculin (55%), cu o vârstă mediană de 51 ani (18% au avut vârsta ≥65 ani).

Studiul a inclus pacienți cu toate sub-stadiile bolii de stadiu III anterior rezecției; 18% dintre acești pacienți au prezentat implicarea ganglionilor limfatici, identificabilă numai la microscop și nu au prezentat ulceraţia la nivelul tumorii primare. Cei mai mulți pacienți au prezentat mutație BRAF V600E (91%).

Durata mediană a urmăririi (timpul de la randomizare la ultimul contact sau deces) a fost de 2,83 ani pe brațul în care s-a administrat asocierea dintre dabrafenib și trametinib și de 2,75 ani pe brațul în care s-a administrat placebo.

Studiul a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru rezultatul primar al SFR între brațele de tratament, cu SFR mediană de 16,6 luni pentru brațul în care s-a administrat placebo și care nu a fost atinsă încă în brațul în care s-a administrat terapia asociată (RR: 0,47; CI 95%: (0,39, 0,58); p=1,53×10-14).

Beneficiul observat privind SFR a fost demonstrat constant în aceste subgrupe de pacienți, incluzând vârsta, sexul și rasa. De asemenea, rezultatele au fost constante pentru toți factorii de stratificare penru stadiul bolii și tipul de mutație BRAF V600.

Pe baza datelor actualizate cu o perioadă suplimentară de urmărire de 10 luni comparativ cu analiza primară (urmărire minima de 40 luni), beneficiul SFR a fost menținut cu un RR estimat de 0,49 [CI 95%: (0,40, 0,59)].

Pe baza a 153 de evenimente (60 [14%] în brațul în care s-a administrat terapia combinată și 93 [22%] în brațul în care s-a administrat placebo), care au corespuns unui procentaj de informații de 26% din numărul țintă total de 597 evenimente privind supraviețuirea globală, riscul relativ estimat pentru supraviețuirea globală (SG) a fost 0,57 (CI 95%: 0,42, 0,79; p=0,0006). Aceste rezultate nu au atins limita prespecificată pentru a avea semnificație statistică la această primă analiză intermediară a SG (RR=0,50; p=0,000019). Estimările supraviețuirii la 1 și 2 ani de la randomizare au fost 97% și 91% în brațul în care s-a administrat terapia asociată, respectiv 94% și 83% în brațul în care s-a administrat placebo [1].

2) Dovada compensării în ţările UE şi Marea Britanie

Conform informațiilor furnizate de către aplicant, medicamentul cu DCI Dabrafenibum cu indicația ,,*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*,, este rambursat în 15 state membre UE. Acestea sunt menționate în tabelul următor:

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Nr crt.	Țară	Nivel de compensare	Compensare (da/nu)	Condiții de prescriere (inclusiv restricții^)(Da/Nu)	Protocol de prescriere (da/nu)
1	Austria	n/a	Da	n/a	n/a
2	Belgia	n/a	Da	n/a	n/a
3	Bulgaria	n/a	Da	n/a	n/a
4	Cehia	n/a	Nu	n/a	n/a
5	Cipru	n/a	Da	n/a	n/a
6	Croația	n/a	Da	n/a	n/a
7	Danemarca	n/a	Nu	n/a	n/a
8	Estonia	n/a	Nu	n/a	n/a
9	Finlanda	n/a	Da	n/a	n/a
10	Franța	n/a	Da	n/a	n/a
11	Germania	n/a	Da	n/a	n/a
12	Grecia	n/a	Da	n/a	n/a
13	Irlanda	n/a	Nu	n/a	n/a
14	Italia	n/a	Da	n/a	n/a
15	Letonia	n/a	Da	n/a	n/a
16	Lituania	n/a	Nu	n/a	n/a
17	Luxemburg	n/a	Da	n/a	n/a
18	Malta	n/a	Nu	n/a	n/a
19	Marea Britanie (Scoția)	n/a	Da	n/a	n/a
20	Olanda	n/a	Nu	n/a	n/a
21	Polonia	n/a	Nu	n/a	n/a
22	Portugalia	n/a	Nu	n/a	n/a
23	Slovacia	n/a	Nu	n/a	n/a
24	Slovenia	n/a	Da	n/a	n/a
25	Spania	n/a	Nu	n/a	n/a
26	Suedia	n/a	Da	n/a	n/a
27	Ungaria	n/a	Nu	n/a	n/a
^ se refera la restrictiile suplimentare celor din RCP					

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Dabrafenibum** ,,***în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă***,, întrunește criteriile de adăugare 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.*

Bibliografie:

1. *European Comission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Mekinist 0,5 mg comprimate filmate și Mekinist 2 mg comprimate filmate*

2. *HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 1.045/04.12.2020 Publicată în M.Of. Nr. 1.199/09.12.2020*

3. *ORDIN*) emis de* ***Ministerul Sănătăţii Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Naţională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008*** *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaţionale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, care Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 140/127/2021 Publicat în M.Of. Nr. 146 bis/12.02.2021*

4. *OMS nr. 1165/2020 actualizat, cu ultimul amendament din data de 09.02.2021*

5. *ORDIN Nr. 861*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor şi metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentaţiei care trebuie depusă de solicitanţi, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicaţiilor, neincluderea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, precum şi a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr. 1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020*

Raport finalizat în data: 05.03.2021

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