



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



PROCES VERBAL

încheiat astăzi, 16.02.2023 în Ședința Comisiei pentru soluționarea
contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile O.M.S. nr. 861/2014 cu
modificările și completările ulterioare

Comisia pentru soluționarea contestațiilor

Președinte: Dr. primar Daniela Lobodă, Direcția Proceduri Europene, din cadrul A.N.M.D.M.R.

Membri: Farm. Pr. Roxana Dondera, Director Direcția Farmacovigilență și Managementul Riscului din cadrul A.N.M.D.M.R.

Adrian-Stelian Dumitru, Consilier principal, Direcția politica medicamentului, a dispozitivelor și tehnologiilor medicale din cadrul M.S.

Dr. Oana Ingrid Mocanu reprezentant C.N.A.S.

Reprezentanții firmei:

Diana Turturica

Edmond Braticevici

Alexandru Diniță

Claudia Tudor

Reprezentanții ANMDMR– fără drept de vot:

Felicia Ciulu-Costinescu - Coordonator DETM

Cristina Ligia Tuțu

Sorin Mititelu

Octavian Matei

Mihaela Popescu

Cristiana Suci-Livadaros

Subiect: Contestație la Deciziile Președintelui ANMDMR de neinclusiune în Listă a aferente dosarului medicamentului cu DCI Trametinibum nr. Nr. 1614/23.12.2022 precum și dosarului medicamentului cu DCI Dabrafenibum cu nr. Nr. 1615/23.12.2022



DCI:TRAMETINIBUM

DC: Mekinist 0,5 mg comprimate filmate; Mekinist 2 mg comprimate filmate

INDICAȚIE: Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600.

DCI: DABRAFENIBUM

DC: Tafinlar 50 mg capsule; Tafinlar 75 mg capsule

INDICAȚIE: Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600.

Doamna Farm. Felicia Ciulu-Costinescu oferă detalii administrative referitoare la dosarul medicamentului Trametinib care se administrează în asociere cu dabrafenib și este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600. În raportul de evaluare a medicamentului a fost acordată rezoluția: „Conform O.M.S. nr. 861/2014, 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, medicamentul cu DCI Trametinibum având indicația „Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600,, nu întrunește punctajul de includere 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.”, evaluatorul considerând că pe tabelul nr. 7 se analizează doar medicamentele care nu au comparator și reprezintă singura alternativă de tratament, situație în care nu se află cele 2 medicamente evaluate, pentru care au fost identificate alternative terapeutice, conform prevederilor legislative actuale și rapoartelor internaționale luate în considerare și menționate în cadrul raportului de evaluare.

Astfel, conform raportului francez,

- pentru asocierea dabrafenib+trametinib considerată ca prima linie de tratament a stadiului IV NSCLC, alternativele de tratament sunt reprezentate de:
 - ✓ cisplatină
 - ✓ carboplatină
 - ✓ gemcitabină
 - ✓ docetaxel
 - ✓ paclitaxel
 - ✓ pemetrexed



- ✓ vinorelbină
- ✓ bevacizumab
- ✓ pembrolizumab

- pentru asocierea dabrafenib+trametinib considerată ca a doua linie de tratament a stadiului IV NSCLC, alternativele de tratament sunt reprezentate de:
 - ✓ nivolumab
 - ✓ pembrolizumab
 - ✓ atezolizumab.

Doamna Coordonator precizează că DETM a primit din partea Comisiei de Specialitate Oncologie din cadrul Ministerului Sănătății opinia privind terapiile utilizate în patologia pentru care cele 2 DCI Trametinibum și Dabrafenibum sunt indicate și pentru care au fost evaluate de către DETM. Această opinie a fost solicitată de către companie.

Opinia Comisiei de Oncologie este redată în cele ce urmează:

„ Având în vedere termenul limita implicit al adresei atașate (DGAM 574 din 13.02.2023) - mâine, 16.feb.2023, data la care va fi analizata contestația depusa de către compania Novartis, care are ca subiect respingerea finanțării unei noi indicații prin PN Oncologie a asocierii DABRAFENIB + TRAMETINIB - respectiv cancer pulmonar fără celule mici (NSCLC), avansat, cu mutație BRAF V600 prezenta, va precizăm următoarele:

1. Va răspundem, cât am reușit de rapid, prin acest e-mail, asumat drept răspuns oficial pentru aceasta speță, pt a aduce în vedere opinia noastră, înainte de ședința de analiza de mâine.

2. Populația de pacienți cu NSCLC avansat, BRAF V600 pozitivă, este una redusă, fiind puțini pacienți care vor beneficia efectiv de acest tratament, dacă va fi decontat prin PN Oncologie. Impactul bugetar va fi unul foarte mic.

3. Chiar dacă exista în acest moment varianta de tratament folosit la acești pacienți (L1 - chimio + imunoterapie sau imunoterapie singură sau chimioterapie + alta terapie moleculară etc; L2 - nivolumab sau docetaxel sau pemetrexed, etc), aceste tratamente reprezintă, pentru această populație minoritară BRAF V600 +, variante NESPECIFICE de un tratament general!

DABRAFENIB +TRAMETINIB reprezintă varianta cea mai specifică de tratament pentru acești pacienți, indiferent de linia în care este administrată - L1, L2 sau alta, și produce, teoretic, CEL MAI BUN RĂSPUNS TERAPEUTIC!



4. Este varianta de ales - recomandare a celor mai importante ghiduri terapeutice internaționale (NCCN sau ESMO).

5. Prin analogie, este aceeași situație pe care o întâlnim la populațiile minoritare de pacienți cu NSCLC - EGFR + sau ALK + sau ROS1 + - Pacienții respectivi beneficiază ca prima intenție (prima alegere) de terapia țintită molecular specifică acelei populații.

Așadar, considerăm ca această asociere terapeutică- DABRAFENIB +TRAMETINIB, trebuie luată în calcul pentru a deveni opțiunea nr 1 de tratament, pt pacienții noștri care se încadrează în această indicație: NSCLC stadii avansate BRAF V600 pozitivă.

În speranța unei rezoluții pozitive suntem la dispoziția dumneavoastră pentru orice alte solicitări.

Va mulțumim,

Michael Schenker

Președinte al Subcomisiei de Oncologie Medicală ”

Domnul Edmond Braticevici susține că tratamentul țintă pentru pacienții care prezintă mutația BRAF 600 pozitivă reprezentată de terapia asociată Trametinibum + Dabrafenibum este singura alternativă. El consideră că toate celelalte la care s-a făcut referire, sunt descrise în ghidurile terapeutice ca tratamente de rezervă care nu ținesc o mutație și nu sunt preferate de ghidurile europene sau ale Statelor Unite. Precizează că există o actualizare a ghidurilor europene, în care se precizează că medicamentele în discuție sunt singura terapie pentru pacienții cu mutație BRAF 600.

Doamna Lobodă intervine apreciind că terapiile țintite reprezintă viitorul în oncologie, însă Ordinul nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare nu ține cont de mecanismele țintite, efecte farmacodinamice, ci consideră comparator acele medicamente care se adresează unui segment populațional indiferent de mecanismul lui de acțiune.

Domnul Edmond Braticevici consideră justificată contestația deoarece asocierea dintre Trametinibum și Dabrafenibum are susținerea ghidurilor internaționale, fiind cea mai optimă terapie la pacienții cu cancer pulmonar, chimioterapia rămânând un tratament secundar. Susține că tratamentul contestat este de primă alegere.

Doamna Lobodă consideră că pacienții care locuiesc în zone defavorizate, nu au acces la analize de laborator performante care să confirme diagnosticul genetic pentru BRAF.

Domnul Edmond Braticevici precizează că mutația este prezentă la doar 2% dintre pacienții cu cancer pulmonar, iar aceștia au nevoie de tratament de linia I. Consideră că



impactul bugetar este foarte mic, iar firma poate susține financiar testările genetice, pentru pacienții care nu-și pot permite această testare.

Domnul Alexandru Diniță subliniază faptul că în cazul acestei subpopulații rata de supraviețuire în urma tratamentului cu aceste medicamente se dublează.

Doamna Lobodă punctează că terapia nu poate fi administrată fără criteriile de eligibilitate. Având în vedere punctul 3 din opinia trimisă de Comisia de Oncologie: „3. Chiar dacă exista în acest moment varianta de tratament folosit la acești pacienți (L1 - chimio + imunoterapie sau imunoterapie singură sau chimioterapie + alta terapie moleculară etc; L2 - nivolumab sau docetaxel sau pemetrexed, etc), aceste tratamente reprezintă, pentru această populație minoritară BRAF V600 +, variante NESPECIFICE de un tratament general!” doamna Lobodă apreciază că exprimarea nu este suficient de clară pentru a afirma cu exactitate că terapia asociată se încadrează ca singura alternativă de tratament.

Domnul Alexandru Diniță precizează că atunci când s-a depus dosarul s-a făcut referire la ghidul european ESMO din 2020, însă în anul 2022 acesta a fost actualizat, terapia asociată Trametinibum + Dabrafenibum fiind recomandată ca singura alternativă pentru pacienții cu cancer bronho-pulmonar avansat decât cel cu celule mici, cu mutație BRAF V600.

Doamna Lobodă explică faptul că există un decalaj între ghidurile de practică medicală și Evaluările de tehnologii din toate țările europene, evaluările de tehnologii medicale presupun evaluări posthoc de eficacitate sau evaluări comparative între terapii, de aceea evaluarea unei indicații de către EMA nu acoperă toate aceste situații din evaluările HTA, iar fiecare caz are particularitățile lui.

Doamna Oana Ingrid Mocanu apreciază că aceasta este singura alternativă terapeutică pentru pacienții care sunt depistați cu mutația BRAF, comparatorii sunt puși pe linia a II-a de tratament, HAS-ul nu rambursează tratamentul. Ea consideră că nu poate fi comparat cu o chimioterapie.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu precizează că terapia nu este comparată doar cu chimioterapie ci și cu anticorpi monoclonali.

Domnul Edmond Braticevici precizează că va exista un program de suport pentru testarea mutației BRAF pentru pacienții cu cancer pulmonar.

Doamna Oana Ingrid Mocanu punctează că astfel, pacienții pot fi în linia întâi de tratament.



Doamna Lobodă încheie prin a sublinia că după votul Comisiei va fi transmis Procesul verbal care sumarizează opiniile tuturor membrilor Comisiei, companiei.

Concluziile Comisiei

Contestația formulată la Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1614/23.12.2022 (**DCI TRAMETINIBUM**) precum și la Decizia Președintelui ANMDMR nr. 1615/23.12.2022 (**DCI DABRAFENIBUM**) se respinge cu majoritatea voturilor Comisiei de soluționare a contestațiilor, principala motivație fiind aceea că asocierea celor 2 medicamente reprezintă o terapie țintită dar nu este singura alternativă terapeutică.

Deși terapia asociată trametinib și darafenib reprezintă o terapie țintită la pacienții cu cancer bronho-pulmonar altul decât cu celule mici, cu mutație BRAF V600 și poate fi privită ca un standard de terapie, nu reprezintă singura alternativă terapeutică în cazul acestor pacienți.

Data fiind această situație întâlnită din ce în ce mai frecvent în ședințele de contestații care privesc terapiile țintite/ terapii de vârf, apare necesitatea de revizuire a Ordinului de ministru nr. 861/2014 actualizat care să delimiteze clar aceste medicamente pentru a facilita intrarea lor în Lista și accesul pacienților la cele mai bune terapii.