



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRAMETINIBUM si DCI DABRAFENIB

INDICAȚIE: Trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600
Dabrafenib administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

Data depunerii dosarului

17.01.2019

Numărul dosarului

20295/20296

PUNTAJ: 95



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Trametinibum
- 1.2. DCI: Dabrafenibum
 - 1.2.1. DC: Mekinist 0,5 mg comprimate filmate
 - 1.2.2. DC: Mekinist 2 mg comprimate filmate
 - 1.2.3. DC: Tafinlar 50 mg capsule
 - 1.2.4. DC: Tafinlar 75 mg capsule
- 1.3.1 Cod ATC Mekinist: L01XE25
- 1.3.2. Cod ATC Tafinlar: L01XE23
- 1.4.1. Data eliberării APP Mekinist: 30 iunie 2014
- 1.4.2. Data eliberării APP Tafinlar: 25 august 2013
- 1.5. Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited – Irlanda reprezentat prin Novartis Pharma Services Romania S.R.L.
- 1.6. Tip DCI: Asocieri de doua sau mai multe DCI
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	0,5 mg și 2 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului pentru Mekinist 0,5 mg comprimate filmate și Mekinist 2 mg comprimate filmate	Flac. din PEID cu 30 compr. film. (2 ani; după deschiderea flac: 30 zile)

Forma farmaceutică	capsule
Concentrații	50 mg, 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 și agent deshidratant silicagel x 120 capsule

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1468/2018 actualizat :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mekinist 0,5 mg comprimate filmate	8,835.64 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mekinist 0,5 mg comprimate filmate	294.52 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Mekinist 2 mg comprimate filmate	35,129.98 lei



Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Mekinist 2 mg comprimate filmate

1,170.99 lei

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Tafinlar 50 mg capsule

20244,93 lei

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică pentru Tafinlar 50 mg capsule

168.70775 lei

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Tafinlar 75 mg capsule

30331,98 lei

Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică Tafinlar 75 mg capsule

252.7665 lei

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

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
<p>Trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.</p> <p>Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600.</p>	<p>Doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.</p> <p>Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.</p>	<p>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.</p>

Alte informații din RCP Mekinist:

Reducerile recomandate ale dozei și recomandările privind modificarea dozei sunt menționate în Tabelele 1, respectiv 2.

Tabelul 1 : Reduceri recomandate ale dozei :

Nivel de doză	Doza de trametinib Numai în asociere cu dabrafenib	Doză de dabrafenib În asociere cu trametinib
Doza inițială	2 mg o dată pe zi	150 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	1.5 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	1 mg o dată pe zi	75 mg de două ori pe zi



A treia reducere a dozei	1 mg o dată pe zi	50 mg de două ori pe zi
Nu se recomandă ajustarea dozei de trametinib sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în asociere cu dabrafenib. Nu se recomandă ajustarea dozei de dabrafenib sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în asociere cu trametinib.		

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

Grad (CTC-AE)*	Modificări recomandate ale dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib
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	Opriti 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

Grupe speciale de pacienți

Siguranța și eficacitatea trametinib la pacienții non-caucazieni nu au fost determinate. Nu sunt date disponibile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârsta >65 ani. Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor (vezi Tabelele 1 și 2 de mai sus) la pacienții cu vârsta >65 ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea trametinib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Studiile la animalele tinere au evidențiat efecte adverse ale trametinib care nu au fost observate la animalele adulte.

Înainte de a lua trametinib, pacienții trebuie să primească confirmarea prezenței mutației BRAF V600 printr-un test validat.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

1.3. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Mekinist în asociere cu Tafinlar a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 20 ianuarie 2016.

Comisia a concluzionat că:

- Beneficiul terapeutic estimat (SMR) prezentat de medicamentul Trametinib a fost considerat **important** atunci când este administrat în asociere cu dabrafenib ca tratament la pacienții adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.

Comisia de Transparență a dat aviz favorabil pentru includerea Mekinist în sistemul de compensare. Procentul de rambursare propus pentru această indicație a fost de 100%.

Mekinist în asociere cu Tafinlar aduce o îmbunătățire moderată a beneficiului terapeutic adițional (ASMR III) în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.

Mekinist în asociere cu dabrafenib este un tratament de primă intenție în strategia melanomului inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.



Managementul actual în ceea ce privește prima linie de tratament pentru melanomul avansat (nerezecabil sau metastatic), se bazează pe existența sau nu a unei mutații BRAF în tumoră (prezentă în 38% din cazuri). În absența unei mutații BRAF și în conformitate cu recomandările ESMO și NCCN, opțiunile preferate pentru prima linie de tratament sunt nivolumab și pembrolizumab. Chirurgia metastazelor, radioterapia și chirurgia complementară sunt elemente care trebuie discutate în funcție de pacient. Ipilimumab reprezintă o opțiune ca tratament de linia a doua.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Trametinib în asociere cu dabrafenib a fost evaluat tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 22 iunie 2016.

În raportul NICE la 396 medicamentul trametinib **este recomandat** în asociere cu dabrafenib ca tratament la pacienții adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600 numai dacă compania furnizează medicamentul conform aranjamentului comercial.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Mekinist a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC), iar raportul (1161/16) a fost publicat în data de 5 august 2016.

Medicamentul cu DCI Trametinib **este acceptat pentru utilizarea restricționată** în asociere cu dabrafenib în cadrul NHS Scoția pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Restricția se referă la utilizarea asocierii numai ca tratament de primă linie.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

Medicamentul trametinib a fost evaluat de Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate, IQWiG, la solicitarea Comitetului Federal Comun (G-BA), în vederea determinării beneficiului terapeutic adițional față de comparatorul relevant pentru practica clinică, tratament la pacienții adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Raportul de evaluare a fost publicat în data de 28 decembrie 2015.

În vederea evaluării beneficiului terapeutic, a fost analizat trametinib în asociere cu dabrafenib față de comparatorul relevant pentru practica clinică, vemurafenib specificat de G-BA.

Instituția care realizează evaluarea tehnologiilor medicale în Germania, respectiv Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului



trametinib în asociere cu dabrafenib, având indicația menținută la punctul 1.9. Conform raportului cu nr. A15-40, există un **beneficiu adițional major** aferent terapiei cu asocierea celor două medicamente în tratamentul melanomului inoperabil sau metastatic cu mutația BRAF la femei și un **beneficiu adițional non-cuantificabil** pe aceeași indicație evaluată în cazul bărbaților.

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Comitetul Federal Comun (G-BA) a publicat raportul de evaluare tehnic bazat pe cost-eficacitate a DCI Trametinibum în data de 17 martie 2016 pentru indicația evaluată.

Conform rezoluției publicate, există un **indiciu de beneficiu adițional considerabil** aferent terapiei cu asocierea trametinib-dabrafenib raportat la beneficiul adus de administrarea terapiei comparator, și anume vemurafenib.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat că medicamentele cu DCI Trametinibum și DCI Dabrafenibum sunt rambursate în **11** de state membre ale UE. Acestea sunt: Belgia, Cipru, Estonia, Grecia, Lituania, Malta, Polonia, Portugalia, Slovacia, Slovenia și Ungaria.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni:

Melanomul este un cancer cutanat cu potențial metastatic foarte ridicat în funcție de transformarea malignă a melanocitelor, cu cele mai mari rate de mortalitate și cu un potențial foarte mare de diseminare. Prognosticul pacienților cu melanom malign este sumbru, supraviețuirea la 5 ani este peste 88% în cazurile depistate precoce, 18% în stadiul III avansat nerezecabil și mai puțin de 5% pentru melanomul în stadiul IV (stadiu metastatic) și este dependent de localizare și de numărul de metastaze.

În articolul publicat în revista Journal of Medicine and Life de către A. Sandru și colaboratorii supraviețuirea a fost calculată folosind metoda Kaplan-Meier. 40,5% dintre pacienți au dezvoltat metastaze în diferite organe, în special cerebrale. 80,6% dintre pacienții cu metastaze au murit în timpul studiului. Supraviețuirea mediană globală, estimată pentru întregul grup de pacienți care au dezvoltat metastaze, a fost de 5,3 luni.



În articolul publicat de către Deborah L. Cummins și colaboratorii, se precizează faptul că melanomul metastatic (boala în stadiul IV) are un prognostic neplăcut, cu o supraviețuire mediană de 6 până la 8 luni după diagnostic.

Conform raportului de evaluare a medicamentului Mekinist emis de către Agenția Europeană a Medicamentului (25 April 2014, EMA/CHMP/258608/2014), în ciuda terapiilor inovative recente, prognosticul pacienților cu melanom nerezecabil sau metastatic rămâne slab, iar pacienții cu boală de melanom stadiul IIIc sau IV încă se confruntă cu o supraviețuire medie de aproximativ un an.

DAPP a solicitat evaluarea combinației medicamentelor dabrafenib și trametinib conform criteriilor prevăzute în tabelul nr. 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare. Solicitarea a avut la bază precizarea Comisiei de specialitate conform căreia asocierea și vemurafenib deși au aceeași indicație în tratamentul melanomului inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600 nu pot fi considerate substituibile așa cum este menționat în ANUNȚ privind reluarea procesului de negociere pe indicațiile/ariile terapeutice aferente medicamentelor pentru care au fost încheiate contracte cost-volum.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni:

Conform raportului asocierii Mekinist/Tafinlar emis de către Agenția Europeană a Medicamentului (2 September 2015, EMA/589140/2015) unul din principalele studii de la baza autorizării medicamentelor a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb ce a înrolat 423 pacienți în raport de 1:1, pacienții primind dabrafenib și trametinib pe un braț de tratament și dabrafenib plus placebo pe celălalt braț de tratament și a presupus ca obiective:

- primar - stabilirea superiorității asocierii dabrafenib și trametinib față de dabrafenib și placebo (dabrafenib în monoterapie) cu privire la supraviețuirea fără progresie (SFP) la pacienții cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600 pozitivă și ca :
- obiective secundare
 - ✚ compararea combinației dabrafenib și trametinib cu dabrafenib în monoterapie în ceea ce privește supraviețuirea globală, rata răspunsului global și durata răspunsului ;
 - ✚ siguranța terapiei combinației dabrafenib/trametinib, concentrațiile celor două medicamente, precum și a metaboliților lor la pacienții din brațul combinației și a dabrafenibului și a metaboliților acestuia pe brațul monoterapiei ;

Rezultate



Obiectivul principal a fost supraviețuirea fără progresie definite ca fiind perioada între randomizare și până la cea mai timpurie dată a progresiei bolii sau deces, indiferent de cauză.

Alte obiective au fost supraviețuirea globală definită ca perioada între randomizare și deces, indiferent de cauză.

O analiză actualizată a SPF făcută de către investigator s-a bazat pe apariția evenimentelor la 66% și 76% dintre pacienți, respectiv în brațul terapiei combinate versus brațul monoterapiei. Mediana supraviețuirii fără progresie conform rezultatelor obținute a fost de 11,0 luni pentru brațul terapiei combinate comparativ cu 8,8 luni pentru brațul monoterapiei cu dabrafenib (HR 0.67, 95% CI: 0.53, 0.84; $p < 0.001$).

Odată cu analiza finală a supraviețuirii globale, a fost raportată o reducere semnificativă statistic a riscului de deces pentru brațul terapiei combinate comparativ cu brațul monoterapie cu dabrafenib (HR 0,71, IC 95%: 0,55, 0,92; $p = 0,011$). OS mediană a fost de 25,1 luni pentru brațul terapiei combinate și 18,7 luni pentru brațul monoterapiei dabrafenib.

Conform raportului SMC 1161/16 dovezile care susțin asocierea dabrafenib/trametinib provin din două studii pivotale față de comparatorii relevanți clinic, dabrafenib și vemurafenib. În studiul COMBI-d principalul obiectiv, SFP a fost semnificativ mai lungă în grupul trametinib/dabrafenib comparativ cu dabrafenib în monoterapie, iar în studiul COMBI-v, principalul obiectiv, supraviețuirea globală a fost semnificativ mai lungă în grupul trametinib/dabrafenib față de grupul vemurafenib. Agenția Europeană a Medicamentului descrie rezultatele ca fiind relevante, dabrafenib plus trametinib a fost asociat cu o creștere a medianeii supraviețuirii globale cu 6.4 luni în raport cu dabrafenib în studiul COMBI-d și cu 7.6 luni în raport cu vemurafenib în studiul COMBI-v.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare 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 :

Un inventar complet al bolilor rare din Europa, este publicat pe site-ul Orphanet sub forma unei liste. Datat ianuarie 2020, documentul intitulat *List of rare diseases and synonyms: Listed in alphabetical order*, menționează melanomul și diversele subtipuri de melanom, listate ca boli rare cu codurile aferente alocate bolilor rare.

În Europa, conform ESMO aproximativ 1 din 100 de persoane vor dezvolta melanom la un moment dat, însă există variații importante de la o țară la alta. Boala este mai frecventă în țările scandinave (Norvegia, Suedia și Danemarca), Elveția sau Olanda unde incidența este de 12-35/100.00 de persoane în fiecare an. În țările mediteraneene este mai puțin frecventă astfel încât, în această regiune doar 3-5 persoane din 100.000 sunt diagnosticate cu melanom în fiecare an. La nivel mondial, cazurile de melanom apar cel mai frecvent în Australia și



Noua Zeelanda, unde sunt de trei ori mai frecvente decât în Europa, putând ajunge la peste 50/100000. La polul opus se află țările din Africa și Asia unde afecțiunea este întâlnită foarte rar.

Conform datelor Globocan incidența melanomului în România este de 1.107 cazuri pe an iar pentru o populație de 19.580.628, reprezintă 0.565 cazuri la 10.000, susținând definiția de cancer rar.

3. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică care au primit clasificarea BT 1 - major/important sau BT 2 - moderat/scăzut din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică care au primit avizul pozitiv, fără restricții sau cu restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC)	15
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau că nu aduce beneficiu terapeutic adițional față de comparator	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în statele membre ale UE	20
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 12 luni	10
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă, biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni	10
DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, generice care nu au DCI compensată în Listă,	



biosimilare care nu au DCI compensată în Listă, pentru tratamentul bolilor rare nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din U.E. sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului	10
TOTAL	95 puncte

4. CONCLUZIE

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Trametinibum** „administrat în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600,, întrunește punctajul de **admitere necondiționată** 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.

Raport finalizat în data: 25.05.2020

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