



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

TRAMETINIBUM

INDICAȚIA:

**MELANOM INOPERABIL SAU METASTATIC CU MUTAȚIE BRAF V600
ÎN MONOTERAPIE SAU ÎN ASOCIERE CU DABRAFENIB**

Data depunerii dosarului 24.08.2016

Număr dosar 30908

PUNCTAJ: 65



MINISTERUL SĂNĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: TRAMETINIB

1.2. DC: MEKINIST

1.3 Cod ATC: L01XE25

1.4. Data eliberării APP: 30.06.2014

1.5. Detinatorul de APP: NOVARTIS EUROPHARM LTD. - MAREA BRITANIE

1.6. Tip DCI: nou

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate
Concentrații	0,5 mg 2 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie x flacon din PEID x 30 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	0,5 mg x 30 cpr.: 8835,64 RON 2 mg x 30 cpr.: 35129,98 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	0,5 mg: 294,52 RON 2 mg: 1170,99 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP [1]

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600	2 mg trametinib/zi ca monoterapie sau în asociere cu dabrafenib	150 mg dabrafenib x 2/zi	-	până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

Menționăm că pe site-ul WHO/ATC nu este precizată Doza Zilnică Definită (DDD).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Trametinib a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: „melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600, ca monoterapie sau în asociere cu dabrafenib” în ianuarie 2016 [2].



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Melanomul este un cancer de piele, cu potențial metastatic ridicat, determinat de transformarea malignă a celulelor pigmentate din piele, melanocite. Rata supraviețuirii la 5 ani de la diagnosticare variază între 88% în stadiul incipient, 18% în stadiul III avansat inoperabil și sub 5% pentru etapa a IV-a metastatică. Tratamentul trebuie ales în funcție de prezența mutației BRAF:

- în absența mutației BRAF, conform recomandărilor ghidurilor ESMO și NCCN [3-4], opțiunile terapeutice sunt:
 - de primă linie: nivolumab (Opdivo) și pembrolizumab (Keytruda); intervenția chirurgicală, radioterapia sau radio-chirurgia,
 - de linia a doua: ipilimumab,
- în prezența mutației BRAF
 - medicație de primă linie: vemurafenib (Zelboraf) sau dabrafenib (Tafinlar) în monoterapie; se discută eficiența administrării de nivolumab și pembrolizumab ca terapii alternative,
 - medicație de linia a doua: nivolumab și pembrolizumab.

În ultimii ani au fost introduse în terapeutică medicamente noi pentru tratamentul melanomului dar este nevoie de terapii inovatoare care să crească supraviețuirea globală, toleranța, calitatea vieții și rata de răspuns la tratament.

Datele privind eficacitatea clinică au fost colectate și analizate din 3 studii clinice:

- 1) un studiu clinic de fază III, randomizat, dublu-orb în care a fost comparată asocierea trametinib+dabrafenib cu dabrafenib în monoterapie, la pacienți care prezintă mutație BRAF (studiul COMBI-d, MEK 155306),
- 2) un studiu clinic de fază III, randomizat, deschis în care a fost comparată asocierea trametinib+dabrafenib cu vemurafenib în monoterapie, la pacienți care prezintă mutație BRAF (studiul COMBI-v, MEK 116513),
- 3) un studiu clinic de fază I/II (BRF 113220), randomizat, deschis în care au fost înrolați pacienți diagnosticați cu melanom avansat, nerezecabil și mutație BRAF; s-a urmărit evaluarea activității antitumorale a trametinibului la doze diferite (1 sau 2 mg) în asociere cu dabrafenib în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii, răspunsul obiectiv, durata răspunsului și toleranța. Acest studiu nu a fost analizat în raportul de evaluare publicat de HAS.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel I Descrierea studiilor clinice pentru evaluarea eficacității Trametinib

Criteria	COMBI-d (MEK 155306)	COMBI-v (MEK 116513)
Obiectiv: demonstrarea superiorității asocierii Trametinib (T)+Dabrafenib (D) vs.	Dabrafenib (N=423)	Vemurafenib (N=704)
Stratificare în funcție de LDH și tipul mutației BRAF (V600E vs V600K)	Braț I: T 2mg/zi + D 150 mg x 2/zi Braț II: placebo + D 150 mg x 2/zi	Braț I: T 2mg/zi + D 150 mg x 2/zi Braț II: V 960 mg x 2/zi
Includere	≥ 18 ani, melanom confirmat histologic, avansat (stadiul III) nerezecabil sau metastatic (stadiul IV), naivi la tratament, ECOG 0 sau 1 mutație BRAF V600	
Excludere	<ul style="list-style-type: none"> ◆ metastaze cerebrale instabile ◆ seropozitivi HIV, HVB sau HVC ◆ tratament anterior cu inhibitori BRAF, MEK sau terapie sistemică pentru boala metastatică 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ metastaze cerebrale instabile ◆ seropozitivi HIV, HVB sau HVC ◆ antecedente de cancer în ultimii 3 ani anterior randomizării ◆ tratament anterior cu inhibitori BRAF sau MEK sau ipilimumab ◆ risc cardiovascular
Obiectiv principal Pacienții au fost evaluați la fiecare 8 săptămâni, până în săptămâna 56 și ulterior 12 săptămâni	SFP (perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces)	SG (perioada cuprinsă între randomizare și deces)
Obiective secundare	-SG (perioada cuprinsă între randomizare și deces) -% de răspuns obiectiv (complet+parțial) -durata răspunsului (masurată din data în care s-a obținut un răspuns complet sau parțial până la data progresiei bolii sau decesului pacientului)	-SFP (perioada cuprinsă între randomizare și progresia bolii sau deces) -% de răspuns obiectiv (complet+parțial) -durata răspunsului (masurată din data în care s-a obținut un răspuns complet sau parțial până la data progresiei bolii sau decesului pacientului)
Obiective exploratorii	Calitatea vieții conform scorurilor EORTC QLQ-C30 și EQ-5D	

Înrolarea pacienților a început în mai 2012, analiza primară privind supraviețuirea fără progresia bolii a fost desfășurată în august 2013 cu menținerea caracterului orb al studiului până în ianuarie 2015 când a avut loc analiza supraviețuirii globale.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
 Tel: +40-21.317.11.02
 Fax: +40-21.316.34.94

Tabel II – Analiza Statistică a rezultatelor obținute

Rezultate	COMBI-d (MEK 155306)	COMBI-v (MEK 116513)
Populația ITT	423	704
Raport	1:1	1:1
Grupuri	T+D//D	T+D//D
Nr. pacienți	n=211//n=212	n=352//n=352
Vârsta Medie (%Bărbați)	55,2 ani (53%)	54,2 ani (55%)
< 65 ani	72% (305 pacienți)	76% (538 pacienți)
≥ 65 ani	28% (118 pacienți)	24% (166 pacienți)
Caracteristicile patologiei la includere		
Scor ECOG 0	72%	70%
Scor ECOG 1	27%	29%
Stadiul IIIc	4%	6%
Stadiul IV metastatic M1a	12%	15%
Stadiul IV metastatic M1b	18%	18%
Stadiul IV metastatic M1c	66%	61%
< 3 situsuri metastatice	54%	54%
≥ 3 situsuri metastatice	46%	46%
BRAF V600E	84%	89%
BRAF V600K	16%	10%
Ambele mutații	-	1%
LDH ≤ Valori normale	64%	67%
superioare		1,8 ani
Durata de la diagnostic	1,8 ani	-
Antecedente terapeutice	16% imunoterapie	22% imunoterapie
Obiective principale	26.08.2013 SFP 9,3 luni (T+D) vs 8,8 luni (D) HR=0,75%, CI95% [0,57-0,99], p=0,0035 Evenimente nedorite 48%(T+D)vs 51% (D)	Aprilie 2014 222 decese (77% cf protocol) 28% decese (T+D) vs. 35% (V) HR=0,69%,CI95%[0,53-0,89], p=0,005 Mediana SG nu a fost atinsă în grupul T+D vs 17,2 luni V 13.03.2015 44% (T+D) vs 55% (V) Mediana SG estimată în grupul T+D=25,6 luni vs 18 luni V
Obiective secundare	SG (12.01.2015) 25,1 luni (T+D) vs 18,7 luni (D) HR=0,71%, CI95% [0,55-0,92], p=0,011	SFP= 11,4 luni (T+D) vs. 7,4 luni (V) HR=0,56%,CI95%[0,46-0,69] Evenimente nedorite 47%(T+D)vs.62% (V)





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Decese	47% (T+D) vs 58% (D)	64% (T+D) vs 51% (V)
Răsp.obiectiv	69% vs 53%	-
Durata mediană de răsp.	12,9 luni vs 10,6 luni	13,8 luni vs 7,5 luni
Chestionar EORTC-QLQ-C30	Diferență clinic semnificativă în S80: 5,69 pct în favoarea T+D (5-10 pcte, minoră)	Diferență clinic semnificativă în S8, 16, 32, 40, 48 și odată cu progresia bolii în favoarea T+D
Calitatea vieții	Absența diferenței	Diferență clinic semnificativă (>7 pct din 100) în S8, 16, 32, 40, 48 și odată cu progresia bolii în favoarea T+D
Chestionar EQ-5D		
Evenimente nedorite	97% (T+D) vs.97% (D)	98% (T+D) vs.99% (V)
Încetarea tratamentului	56% (T+D) vs.37% (D)	55% (T+D) vs.56% (V)
Reducerea dozei	28% (T+D) vs. 14% (D)	33% (T+D) vs.39% (V)
Cele mai frecvente evenimente nedorite		
Febră	57% vs 33%	53% vs 21%
Oboseală	39% vs 37%	29% vs 33%
Emeză	34% vs 27%	35% vs 36%
Cefalee	33% vs 30%	29% vs 22%
Frisoane	31% vs 17%	31% vs 8%
Diaree	30% vs 16%	32% vs 38%
Rash cutanat	27% vs 22%	22% vs 43%
Artralgie	26% vs 31%	24% vs 51%
HTA	25% vs 16%	26% vs 24%
Alopecie	9% vs 28%	6% vs 39%
Hiperkeratoză	7% vs 35%	4% vs 25%
Carcinoame epidermoide	1% vs 5%	1% vs 10%
Sindrom mână-picior (eritrodiestezie și keratodermie)	7% vs 30%	4% vs 25%
Papiloame cutanate	2% vs 22%	2% vs 23%

Strategia terapeutică în melanomul avansat (nerezecabil sau metastatic) cu mutație BRAF este:

- prima linie- vemurafenib sau dabrafenib; nivolumab și pembrolizumab sunt alternative a căror utilizare ca terapii de linia I este încă în discuție,
- a doua linie – nivolumab și pembrolizumab sunt recomandate; asocierea trametinib+dabrafenib nu este recomandată în linia a II-a după tratamentul cu inhibitor BRAF în monoterapie, administrat în prima linie,
- **trametinib în asociere cu dabrafenib reprezintă terapie de primă intenție** în melanomul nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAFV600.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Mekinist prezintă un **beneficiu terapeutic important** și un **beneficiu adițional moderat** (ASMR III) administrat în asociere cu dabrafenib pentru tratamentul melanomului nerezecabil sau metastatic cu mutația BRAF V600.

2.2. NICE

Datele privind eficacitatea clinică a trametinib prezentate în raportul de evaluare NICE (publicat în iunie 2016) au fost obținute din două studii clinice randomizate de fază III: COMBI-d și COMBI-v (descrise anterior în raport) [5].

Grupul experților evaluatori a considerat că trialul COMBI-d a avut un design bun și un risc redus de bias iar COMBI-v a fost de calitate, dar fiind studio clinic deschis, fără grup de control cu placebo și în lipsa unei evaluări independente în stil orb a obiectivelor secundare ar fi putut fi influențat de bias. A fost acceptat că supraviețuirea globală, obiectiv principal în COMBI-v nu ar face obiectul bias-ului. În raport a fost precizat că pacenții pot prezenta un status de performanță mai mic decât în studiile clinice, unii fiind chiar tratați anterior cu imunoterapice dar rezultatele trialurilor sunt în linii mari generalizabile pentru cei care urmează tratamentul în practică.

Asocierea trametinib+dabrafenib a determinat **creșterea semnificativă a SFP cu 2,2 luni** comparativ cu monoterapia cu dabrafenib și cu **5,3 luni** față de vemurafenib (monoterapie). SG a crescut semnificativ statistic cu **6,4 luni** față de dabrafenib și **7,6 luni** comparativ cu vemurafenib.

Comitetul experților evaluatori a concluzionat că **asocierea trametinib + dabrafenib este clinic eficientă** comparativ cu monoterapiile cu inhibitori BRAF și îndeplinește toate criteriile pentru a fi considerat un tratament care prelungește viața pacienților în stadiul terminal prin încetinirea progresiei bolii și ameliorarea calității vieții.

Au existat incertitudini referitoare la modelarea SG care au necesitat extrapolarea datelor pe termen lung, dincolo de finalul studiului clinic. Nu au fost identificate beneficii privind sănătatea care să nu fi fost incluse în calculul QALY. Chiar dacă valoarea indicatorului ICER a fost incertă aceasta nu putea fi mai mare de cea estimată de evaluatori (determinată prin modelarea SG). S-a considerat că estimările experților și ale producătorului s-au încadrat în limitele cost-eficienței resurselor NHS.

Dubla terapie cu trametinib este considerate o **inovație** deoarece prezintă o **eficacitate superioară** comparativ cu alte tratamente **fără să crească incidența reacțiilor adverse și reduce toxicitatea cutanată** asociată cu tratamentul cu inhibitor BRAF. Profilul evenimentelor adverse este considerat flexibil.

Se dorește ca trametinib+dabrafenib să înlocuiască monoterapia cu inhibitori BRAF dar în practica clinică privind managementul melanomului nu a fost determinat cu precizie momentul inițierii acestui tratament.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Trametinib este recomandat în asociere cu dabrafenib, ca opțiune terapeutică în tratamentul melanomului nerezecabil, metastatic la pacienții adulți care prezintă mutație BRAF V600 în condițiile acordării discount-ului negociat în cadrul schemei de acces.

2.3. SMC

Trametinib în asociere cu dabrafenib este recomandat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic și mutație BRAF V600, numai în prima linie terapeutică. Se menționează că recomandarea a avut în vedere acordul PACE [6], conform raportului de evaluare publicat de SMC în septembrie 2016 [6].

Informațiile privind eficacitatea clinică și siguranța au fost obținute în urma analizei datelor provenite din studiile clinice pivot COMBI-d și COMBI-v descrise anterior.

S-au constatat **creșteri** ale valorilor mediane ale **SG** de **6,4 luni** comparativ cu dabrafenib (COMBI-d) și **7,6 luni** față de vemurafenib (COMBI-v). Creșterile SFP au fost mai mici.

Se menționează că tratamentele de după progresia bolii ar fi putut afecta rezultatele supraviețuirii deoarece pacienții au putut continua tratamentul din studiu: 29% (trametinib+dabrafenib) și 31% (dabrafenib) din COMBI-d respectiv 23% (din fiecare braț) din COMBI-v au continuat pentru cel puțin 15 zile. Investigatorii au utilizat și terapii anti-cancer astfel că în COMBI-d, 33% vs. 51% pacienți respectiv 34% vs 51% COMBI-v au urmat tratament prelungit.

Studiul COMBI-v a fost oprit după ce s-au obținut, în urma analizei intermediare, rezultate care au atins limita pre-specificată (de oprire) și s-a putut realiza cross-over-ul de la vemurafenib la trametinib+dabrafenib. Doar 6% dintre pacienți au schimbat brațul iar impactul a fost testat folosind metode de ajustare cu rezultate consistente cu analiza primară.

Incidența evenimentelor adverse pentru trametinib a fost comparabilă, în monoterapie și în asociere cu dabrafenib, fiind manageriată fie prin întreruperea tratamentului sau ajustarea dozelor. Cea mai mare diferență a fost raportată pentru pirexie și frisoane, mai frecvent raportată în urma asocierii comparativ cu monoterapiile cu dabrafenib sau vemurafenib.

Incidența carcinomului celular cu celule scuamoase a fost mai mică în cazul trametinib+dabrafenib comparativ cu dabrafenib sau vemurafenib.

Specialiștii din cadrul Agenției Europene a Medicamentelor consideră că o reducere a riscului și frecvenței carcinomului cu celule scuamoase reprezintă avantajul important al terapiei combinate.

Trametinib plus dabrafenib constituie o alternativă terapeutică care poate fi administrată oral la pacienții cu melanom avansat și mutație BRAF V600 pozitivă. Asocierea a demonstrat ameliorarea supraviețuirii, a calității vieții și reducerea unor evenimente adverse determinate monoterapie. S-a considerat că dubla terapie cu trametinib reprezintă un progres terapeutic, datorită îmbunătățirii supraviețuirii (globale și fără progresia bolii).



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Beneficiul adițional adus de dubla terapie a fost discutat în cadrul întâlnirii cu pacienți și clinicieni (PACE) la care au fost punctate următoarele idei esențiale:

- ◆ melanomul avansat este o patologie agresivă, debilitantă care afectează în general populația tânără; majoritatea pacienților prezintă metastaze multiple, dezvoltă simptome incapacitante care afectează activitățile zilnice cotidiene și determină deterioarea calității vieții,
- ◆ trametinib în asociere cu dabrafenib reprezintă un avantaj terapeutic datorită ratei crescute de răspuns care determină prelungirea SG și îmbunătățirea calității vieții,
- ◆ profilul de toxicitate al dublei terapii este favorabil monoterapiei (cu excepția reacțiilor adverse cutanate),
- ◆ modul de administrare, pe cale orală, facilitează utilizarea,
- ◆ trametinib + dabrafenib este considerat standardul terapeutic în alte state.

Solicitantul a depus o analiză cost-utilitate pentru compararea costului asocierii trametinib+dabrafenib cu dabrafenib sau vemurafenib. S-a folosit un model partiționat privind supraviețuirea cu 3 stadii (SFP, progresia bolii și deces) pentru un orizont de 30 de ani. Datele clinice au fost colectate din studiile COMBI-v și -d plecând de la ipoteza că dabrafenib și vemurafenib au eficacitate comparativă. Extrapolarea SFP și SG a utilizat datele Kaplan-Meier pentru fiecare braț până în momentul întreruperii, dincolo de care a fost admisă o tendință liniară pe termen lung cu o rată de hazard constantă. S-a presupus că ratele supraviețuirii globale la finalul monitorizării converg cu cele pentru 5 ani, raportate în Registrul American pentru Melanom. Din anul 5 până în anul 20 probabilitatea SG conform Registrului a fost modelată folosind o curbă definită prin porțiuni polinomiale.

După 20 de ani mortalitatea a fost proiectată folosind rate de mortalitate potrivite în funcție de vârstă și sex, mărite cu 1,42 pentru considerarea riscului relativ de mortalitate crescut în cadrul populației. Beneficiul relativ al dublei terapii cu trametinib comparativ cu monoterapia a fost menținut peste orizontul de 30 de ani.

Valorile rezultate din datele EQ-5D colectate în studiile clinice au fost: 0,837, 0,789 și 0,746 pentru pacienții cu progresie liberă după trametinib+dabrafenib, dabrafenib și vemurafenib. Pentru patologia progresivă în stadiu avansat, valoarea comună de utilitate a fost 0,697 pentru toate tratamentele.

Referitor la evenimentele adverse s-au urmărit reacțiile de grad 3+ cu incidență > 5% iar utilizarea resurselor pentru fiecare a fost estimată folosind datele publicate.

O schemă de acces pentru pacienți (PAS), care oferă un discount pentru trametinib, a fost depusă de companie și evaluată de experți ca fiind acceptabilă în vederea implementării în cadrul Sistemului de Sănătate din Scoția, cu mențiunea că în analiză au fost folosite schemele de acces existente pentru dabrafenib și vemurafenib.

În urma analizei informațiilor prezentate **trametinib în asociere cu dabrafenib** a fost **acceptat** pentru utilizare ca **primă linie de tratament** în melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600.

În raport sunt prezentate și informații suplimentare din ghiduri de practică medicală.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Ghidul NICE pentru melanom publicat în 29 iulie 2015 [7], anterior autorizării pentru punere pe piață a medicamentelor trametinib, pembrolizumab și nivolumab, recomandă în melanomul nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600 netratat anterior:

- tratamentul țintit cu dabrafenib și vemurafenib,
- imunoterapia cu ipilimumab,
- chimioterapia citotoxică cu dacarbazină pentru pacienții cu melanom metastatic stadiul IV dacă imunoterapia sau tratamentul țintit nu sunt considerate potrivite,
- chimioterapia nu trebuie continuată în melanomul metastatic stadiul IV la pacienții tratați anterior cu dacarbazină.

Societatea Europeană de Oncologie a publicat în septembrie 2015 un ghid clinic actualizat pentru melanomul cutanat [3] care recomandă următoarele scheme de tratament:

- prima și a doua linie terapeutică în boala metastatică
 - anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab (anticorp anti-CTLA4), pentru toți pacienții,
 - inhibitori BRAF (vemurafenib, encorafenib și dabrafenib) în asociere cu inhibitori MEK (binimetinib, cobimetinib și **trametinib**) pentru pacienți cu melanom și mutație BRAF; asocierea prezintă un grad crescut de răspuns și rezultate pozitive privind calitatea vieții la pacienții cu melanom voluminos, metastatic simptomatic cu mutație BRAF-V600,
- medicamente citotoxice singure sau în asocieri pot fi considerate dacă nu există accesibilitate la noile terapii- dacarbazină, temozolomidă, fotemustină, derivați de platină, citokine (IFN, interleukina-2).

În ghidul clinic interdisciplinar pentru diagnostic și tratament în melanom redactat în anul 2012 de Forumul European de Dermatologie, Societatea Europeană de Dermato-Oncologie și Organizația Europeană de Cercetare și Tratament în Oncologie [8] se stabileșc principalele obiective ale terapiei sistemice în patologia metastatică; prelungirea supraviețuirii și reducerea dimensiunii sau a încărcării tumorale ceea ce determină o creștere a evoluției asimptomatice sau o descreștere a simptomelor. Tratamentele recomandate sunt:

- terapia țintă: vemurafenib,
- imunoterapia: ipilimumab,
- chimioterapia: dacarbazină.

Se precizează că datele disponibile sunt insuficiente pentru stabilirea unui algoritm de tratament în melanomul stadiul IV, dar regulile generale sunt următoarele:

- ❖ pacienții cu mutații BRAF trebuie să primească tratament cu inhibitori BRAF sau medicamente experimentale blocante ale kinazelor MAP și PI3K, preferabil în cadrul studiilor clinice pentru a reduce apariția rezistenței,





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ pacienții la care s-a înregistrat progresia bolii după terapia de primă linie care au un status de sănătate probabil de 6 luni sau mai mult trebuie să primească ipilimumab sau alte imunoterapii (în cadrul studiilor clinice),
- ❖ pacienții care nu prezintă mutație BRAF și la care boala progresează sub inhibitori BRAF și imunoterapie vor urma chimioterapie.

2.4. IQWIG

Trametinib, administrat ca monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, a fost evaluat de autoritățile competente germane în vederea estimării beneficiului adițional versus comparatorul adecvat la pacienții adulți cu melanom nerezectabil sau metastatic cu mutație BRAF V600.

În raportul publicat în decembrie 2015 (A15-40) [9] se compară trametinib ca dublă și monoterapie cu vemurafenib, conform datelor furnizate de studiul clinic COMBIv.

704 pacienți au fost randomizați într-un raport de 1:1 în brațele trametinib+dabrafenib și vemurafenib. Stratificarea s-a realizat în funcție de nivelul lactat dehidrogenazei și statusul mutației BRAF V600. Obiectivul principal urmărit a fost supraviețuirea globală.

Prima analiză intermediară a fost desfășurată după înregistrarea a 222 decese (14 iulie 2014) și a fost considerată analiza de confirmare finală cu privire la supraviețuirea globală. În acest moment 20% dintre pacienții înrolați în brațul trametinib+dabrafenib și 43% din brațul vemurafenib au oprit tratamentul datorită progresiei bolii și au urmat altă terapie pentru melanom. 49% dintre pacienții care au primit dubla terapie și 25% dintre cei tratați cu vemurafenib au continuat tratamentul. Ca urmare a modificării protocolului studiului clinic, din 7 august 2014 pacienților li s-a permis să treacă de la tratamentul cu vemurafenib la terapia de asociere.

A doua analiză intermediară a fost realizată în 13 martie 2015, fiind solicitată de EMA, deoarece datele privind supraviețuirea globală obținute la prima analiză intermediară nu au fost considerate finale. În acest moment 8% dintre pacienții randomizați inițial la vemurafenib au schimbat tratamentul cu dubla terapie. 34% dintre pacienții încadrați în grupul trametinib+dabrafenib și 51% dintre cei din grupul vemurafenib au înregistrat progresia bolii și au început să urmeze un alt tratament pentru melanom.

Informațiile obținute din analizele intermediare au fost folosite în evaluarea globală a supraviețuirii.

Monitorizarea morbidității și a calității vieții prin criteriile EORTC QLQ-C30 și EQ-5D VAS s-a realizat la fiecare 8 săptămâni, până în săptămâna 56, ulterior la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii și 5 săptămâni după înregistrarea progresiei bolii.

Evenimentele adverse au fost urmărite de la prima administrare a medicației din studiu, continuu până la 30 de zile după ultimul tratament.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Tabel III Prezentarea studiului clinic COMBlv

Studiu/Design	Populație			Nr. pacienți randomizați							Durată		Localizare și perioadă		Obiective primare și secundare				
Randomizat, controlat, deschis, cu braț paralel	Adulți naivi la tratament cu melanom nerezecabil (stadiul IIIc) confirmat histologic sau metastatic (stadiul IV) cu mutații BRAFV600E sau BRAFV600K			N=352 Trametinib+dabrafenib 2mg T/zi + 150 mg D x 2/zi N=352 Vemurafenib 960 mg x 2 /zi Tratament anterior sistemic anti-cancer cu inhibitori BRAF sau MEK, intervenții chirurgicale sau care vizează leziuni țintă, cuprinzând medicamente aflate în investigație, antiretroviral, cu produse din plante (sunătoare) cu inhibitori sau inductori enzimatici (carbamazepină, ketoconazol, claritromicină)) nu a fost permis Tratament concomitant: - suportiv- transfuzii de sânge, antibiotic, antiemetice, analgezice							Tratamentul a fost administrat până la înregistrarea: - progresiei bolii, - deces, - toxicității inacceptabile Monitorizarea s-a realizat până la deces, retragerea medicamentului sau până când toți pacienții au fost urmăriți pentru cel puțin 5 ani		163 centre din 28 țări aflate în Africa, Asia, Australia, Noua Zeelandă, Europa, America de Nord și de Sud 17 Aprilie 2014 -prima analiză intermediară planificată după înregistrarea a 70% dintre evenimentele așteptate (202 din 288 decese) 13 martie 2015 A doua analiză intermediară		Primare: SG Secundare: - simptome legate de boală, - statusul de sănătate, - aspecte privind calitatea vieții, - evenimente adverse				
Grup	Rasă		Vârsta, ani (SD)	Sex f/m	Scor ECOG n (%)		Metastaze				Nr.metast. n (%)		LDH la începutul stud. n (%)		Stadiul bolii la screening		Timpul de la diagnostic Mediana luni (min-max)	Întreruperea	
	Albă	Alta			0	1	M0	M1a	M1b	M1c	<3	≥3	<ULN	≥ULN	IIIC	IV		Studiului	Tratamentului
Trametinib+dabrafenib	96%	4%	54 (14)	41/59	248 (70)	102 (29)	14 (4)	55 (16)	61 (17)	221 (63)	177 (50)	174 (49)	118(34)	114(32)	14 (4)	337(96)	24,0 (0-455)	16 (5)	181 (52)
Vemurafenib	96%	4%	54 (14)	49/51	248 (70)	104 (30)	26 (7)	50 (14)	67 (19)	208 (59)	201 (57)	151 (43)	233(66)	238 (68)	26(7)	326 (93)	28,0 (0-349)	28(8)	260 (74)



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Pacienții din brațul trametinib+dabrafenib au fost tratați în medie 10 luni, mai mult decât cei din brațul vemurafenib (6 luni). Diferența referitoare la mediana perioadei de observație pentru SG a fost: 11 vs 10 luni pentru prima analiză intermediară și 19 vs 15 luni pentru a doua analiză intermediară.

Rezultatele privind morbiditatea și calitatea vieții înregistrate la cel mult 5 săptămâni de la progresia bolii au fost estimate folosind SFP (supraviețuirea fără progresia bolii). **SFP a fost 11,4 luni pentru dubla terapie și 7,3 luni pentru vemurafenib.**

Presupunând că toți pacienții au fost monitorizați pe tot parcursul perioadei de supraveghere, s-a constatat că această perioadă a fost mai mare, în medie, 12,6 luni în brațul cu dubla terapie versus 8,5 luni în brațul vemurafenib.

Datele privind morbiditatea au fost înregistrate folosind scala simptomelor specifice de cancer, chestionarul EORTC QLQ-C30. S-au constatat diferențe semnificative statistic în favoarea trametinib și dabrafenib comparativ cu vemurafenib referitor la:

- durere,
- insomnie,
- lipsa apetitului,
- diaree.

Dubla terapie cu trametinib nu s-a dovedit superioară (nu s-au obținut valori semnificative statistic) vemurafenibului în ceea ce privește simptomele de greață și vomă, oboseală, dispnee, constipație.

Referitor la calitatea vieții, trametinib+dabrafenib prezintă un indiciu de avantaj semnificativ statistic în toate scalele funcționale investigate (starea globală de sănătate, funcționarea fizică, emoțională, cognitivă și socială, rolul funcțional). Valorile obținute pentru: reacții adverse de grad ≥ 3 , afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv, neoplasme benigne, maligne și nespecifice au fost mai mici reprezentând un alt argument pentru utilizarea trametinib+dabrafenib.

Nu a fost demonstrată o diferență statistic semnificativă între grupuri după criteriile:

- reacții adverse severe,
- întreruperea tratamentului datorită reacțiilor adverse.

Frecvența următoarelor reacții adverse a fost mai mică în grupul vemurafenib comparativ cu trametinib +dabrafenib: constipație, febră și frisoane, afecțiuni respiratorii, toracice și mediastinale.

Analizele de subgroup au demonstrat un **beneficiu adițional în supraviețuirea globală** pentru dubla terapie trametinib+dabrafenib comparativ cu vemurafenib mai ales **la femei**, în timp ce **frecvența reacțiilor adverse de grad ≥ 3 a fost mai mică la bărbați.**

În concluzie, experții IQWiG au constatat că există o **indicație de beneficiu adițional** pentru terapia cu **trametinib+dabrafenib** comparativ cu vemurafenib la femei cu melanom metastatic, neresectabil cu mutație BRAF V600 și **un beneficiu adițional necuantificabil** pentru bărbații cu același diagnostic.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Nu a fost identificat niciun studiu clinic randomizat în care să se compare trametinib ca monoterapie cu vemurafenib; în consecință au fost căutate studii pentru compararea indirectă a trametinib cu vemurafenib. Au fost identificate două studii: METRIC și BRIM 3, ambele randomizate, multicentrice, controlate activ care au inclus pacienți adulți cu melanom nerezectabil sau metastatic cu mutație BRAF V600 confirmată.

În studiul clinic METRIC pacienții au primit trametinib sau chimioterapie standard (dacarbazină sau paclitaxel). Nu se cunoaște dacă alegerea terapiei s-a realizat înainte sau după randomizare. Pacienții înrolați în studiul BRIM 3 au primit vemurafenib sau dacarbazină.

Brațul comparatorului din studiul METRIC a fost adaptat celui din studiul BRIM 3 prin excluderea pacienților care au primit tratament cu paclitaxel din grupul comparator.

În general subpopulațiile pot fi utilizate în evaluarea efectului tratamentului numai dacă randomizarea inițială din studiul clinic se menține. Condiția este îndeplinită dacă subpopulația este selectată după aceleași criterii în toate brațele relevante de tratament. Selecția unilaterală a unei subpopulații realizată de companie exclusiv în brațul comparator în cadrul studiului METRIC a determinat ineficiența randomizării. Egalitatea structurală a ambelor brațe nu a mai fost garantată. Eroarea bias rezultată nu a putut fi estimată din datele prezentate.

Compania a recunoscut că abordarea propusă nu respectă randomizarea dar a precizat că în brațul comparator 97% dintre pacienți au fost naivi la tratament datorită condițiilor impuse pacienților tratați cu dacarbazină, în timp ce în brațul de intervenție 33% dintre pacienți au primit anterior tratament chimioterapic pentru melanomul avansat. Din perspectiva companiei acest lucru a determinat selecția pacienților care prezintă prognostic mai favorabil în brațul comparator din cadrul studiului. S-a presupus că acest dezechilibru a condus la un bias în dezavantajul trametinibului.

Alte aspecte care au determinat limitarea valorii informative a comparației indirecte și neraportarea acestora au fost, conform companiei diferențe între:

- criteriile de includere ale studiilor METRIC și BRIM3: aproximativ o treime dintre pacienți au fost pretratați pentru boala avansată, metastatică în studiul METRIC în timp ce această categorie a fost exclusă din BRIM 3,
- valorile mediane ale duratei tratamentelor cu dacarbazină în brațele comparatorilor-METRIC 2,4 luni, BRIM 3 0,76 luni,
- riscul de bias pentru SG, SFP, răspunsul tumoral și analiza reacțiilor adverse.

În lipsa datelor evaluabile pentru administrarea trametinib ca monoterapie, experții evaluatori din cadrul IQWiG au concluzionat că există o indicație a unui **beneficiu adițional major pentru trametinib administrat în asociere cu dabrafenib** față de comparatorul relevant, vemurafenib, la femeile cu melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600 și un **beneficiu adițional necuantificabil** pentru bărbații cu același diagnostic.

Trametinib în monoterapie nu prezintă beneficiu terapeutic adițional comparativ cu vemurafenibul.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

În raport se precizează că aceste concluzii reprezintă propunerea IQWIG, G-BA urmează să decidă asupra beneficiului adițional.

În februarie 2016 Comitetul Federal Comun a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Sănătate să efectueze evaluări suplimentare pentru trametinib și dabrafenib ca urmare a informațiilor suplimentare furnizate de solicitant [10]. Compania a depus rezultate ale analizei de sensibilitate privind calitatea vieții (EQ-5D), analiza în subgrupuri a rezultatelor oținute de la pacienți și date relevante despre evenimentele adverse colectate în urma celei de-a doua analize intermediare din 13 martie 2015.

Analiza de sensibilitate

Dosarul inițial depus nu a cuprins date, referitoare la starea de sănătate, înregistrate utilizând scala vizuală analogă (VAS) în cadrul EQ-5D, deoarece compania a folosit limita inferioară a intervalului 7 până la 10 puncte descris în literatură ca valoarea prag pentru analiza răspunsului și nu a prezentat o analiză de sensibilitate.

Ca răspuns la această observație, solicitantul a realizat o analiză de sensibilitate cu o valoare prag de 10 puncte. Riscul de bias în acest tip de analize este crescut deoarece VAS al EQ-5D a fost un rezultat raportat de pacient într-un studiu deschis și anumite informații au fost probabil cenzurate datorită perioadelor diferite de observare.

Tabel IV Rezultate privind morbiditatea și calitatea vieții

Rezultat	Trametinib+Dabrafenib		Vemurafenib		Trametinib+Dabrafenib vs.Vemurafenibum	
	Pacienți care au prezentat un eveniment N (%)		Pacienți care au prezentat un eveniment		HR [95%CI] ^a	Valoarea p ^b
	N	Mediana [95%CI] luni	N	Mediana [95%CI] luni		
Starea de sănătate (EQ-5D VAS)^c						
Criteriul de răspuns 7 puncte ^d	352	11,4 [9,5;NC] 147 (42)	352	5,6 [5,4;7,4] 180 (51)	0.63 (0.50;0,78)	<0,001
Criteriul de răspuns 10 puncte ^e	352	12,9 [11,0;NC] 137 (39)	352	6,5 [5,6;8,3] 172 (49)	0.62 (0.49;0,77)	<0,001

a: Estimare prin modelul de regresie Cox fără ajustarea covariabilelor adiționale.

b: Calcularea cu testul Wald χ^2 .

c: Rezultate din prima analiză intermediară din 17 aprilie 2014..

d: Reducerea scorului cu cel puțin 7 puncte față de valoarea inițială a fost considerate ca deteriorare.

e: Reducerea scorului cu cel puțin 10 puncte față de valoarea inițială a fost considerate ca deteriorare..

CI: Interval de Incredere; EQ-5D: Scala Europeană pentru Calitatea Vieții cu 5 Dimensiuni HR: Rata de Hazard;N:nn pacienților analizați; NC: nu a fost calculat; VAS: scala analogă vizuală; vs: versus



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Din datele prezentate se observă un **avantaj semnificativ statistic** pentru asocierea **trametinib+dabrafenib** comparativ cu vemurafenib pentru ambele criterii de răspuns. A rezultat că există un **indiciu privind beneficiul adițional considerabil** pentru trametinib+dabrafenib față de vemurafenib.

Analize pe subgrupuri privind rezultatele relevante pentru pacienți

Inițial au fost depuse numai analize pe subgrupuri referitoare la supraviețuirea globală. Au existat dovezi privind variația SG în funcție de sex. Rezultatele au demonstrat un **avantaj semnificativ statistic** pentru **asocierea trametinib+dabrafenib** în comparație cu vemurafenib **la femei** dar nu și la bărbați. Lipsa analizelor pe subgrupuri pentru mai multe rezultate relevante a condus la neclarități asupra modificării efectului sau altor date determinate de sex (sau de alte caracteristici de subgroup).

Compania solicitantă a prezentat analize de subgroup în funcție de sex pentru obținerea de rezultate relevante (cu excepția reacțiilor adverse specifice). Evaluatorii au semnalat lipsa analizelor pe subgrupuri în funcție de criterii ca: vârstă, mutația BRAF, stadiul patologiei, nivelul LDH, metastaze viscerale.

Au fost analizate diferite perioade de observare a pacienților înrolați în brațele de tratament din studiul clinic COMBI-v. În prima analiză intermediară diferența privind supraviețuirea globală nu a fost pronunțată (valoarea mediană: 11 față de 10 luni, a doua analiză intermediară, mediana: 19 vs 15 luni). Valoarea mediană de 11 luni pentru trametinib+dabrafenib față de 7 luni (vemurafenib) pentru monitorizarea reacțiilor adverse și 12,6 luni (dabrafenib+trametinib), comparativ cu 8,5 luni (vemurafenib) pentru supravegherea morbidității și a calității vieții a fost dedusă din informațiile disponibile. Datorită bias-ului cauzat de perioadele diferite de observare pentru morbiditate, calitatea vieții și reacții adverse, numai doada unei interacții a fost luată în considerare pentru interpretarea analizelor de subgroup.

În urma analizei datelor prezentate **nu a fost dovedită o modificare a efectului** în funcție de criteriul sex. Nu a putut fi evaluat dacă s-a produs o modificare a efectului datorat altor caracteristici de subgroup din lipsa datelor disponibile.

Rezultate privind reacții adverse la a doua analiză intermediară

Comparația dintre trametinib+dabrafenib și vemurafenib din studiul COMBI-v a fost oprită după analiza intermediară din 17 aprilie 2014 deoarece rezultatele au depășit limitele de oprire predefinite. Conform protocolului studiului numai SG și tratamentul anti-cancer trebuiau înregistrate după finalul studiului. În 13 martie 2015 a fost realizată o nouă analiză a SG. Importanța acestei analize care nu a fost prezentată în dosarul inițial a rămas neclară, ea nefiind utilizată în evaluarea beneficiului adițional iar rezultatele nediferind de cele din prima analiză intermediară.

În concluziile raportului de evaluare emis de IQWIG se precizează că există un **indiciu de beneficiu adițional** evaluat drept **considerabil** pentru asocierea **trametinib+dabrafenib** comparativ cu vemurafenibul. Beneficiul adițional a fost observat mai ales la femei, în ceea ce privește supraviețuirea globală, dar și în cazul reacțiilor adverse, morbiditate și calitatea vieții.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2.5. GB-A

Rezoluția pentru medicamentul Trametinibum nu era publicată pe site-ul Comitetului Federal la data redactării raportului.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul cu DCI Trametinibum, este rambursat 100% în 9 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Danemarca, Germania, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia, Ungaria.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidului clinic european, publicat de Asociația Europeană de Oncologie în anul 2015, pentru pacienții diagnosticați cu melanom metastazat sunt următoarele [3]:

- ✚ metastaze, în tranzit (puține, pTXN2cM0):
 - îndepărtare chirurgicală (grad de recomandare C),
 - radioterapie (C),
- ✚ metastaze în tranzit (multiple > 5, pTXN2cM0):
 - perfuzarea extremităților (D),
 - radioterapie (D),
 - T-Vec (Talimogene laherparepvec) (D),
 - electrochimioterapie (D),
 - terapie sistemică (D),
- ✚ locoregionale LNs-noduli limfatici (pTxN1a, 2a):
 - discuție privind disecția regională a ganglionilor limfatici și includerea într-un studiu clinic (B),
 - tratament suplimentar cu interferon alfa (B),
- ✚ locoregionale LNs (pTxN2b, 2c, 3):
 - limfadenectomie radicală (C) și radioterapie în cazul rezecției incomplete,
 - participare la studiul clinic (C)
- ✚ metastaze solitare în sistemul nervos central (pTxNxM3):
 - ✓ îndepărtare prin neurochirurgie (D),
 - ✓ iradiere stereotactică (D), care, în funcție de localizare poate fi considerată terapie de primă intenție sau alte tratamente locale,
 - ✓ participare la studii clinice



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- + metastaze solitare la nivelul plămânului/ficatului/rinichilor sau în alte locații (pTxNxM1):
 - îndepărtare chirurgicală (D),
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (D)
- + metastaze multiple (pTxNxM1a-1c):
 - participare la studii clinice,
 - terapie sistemică (B)
- + metastaze osoase dureroase (pTxNxM1a-1c):
 - ◆ participare la studii clinice,
 - ◆ radioterapie (C),
 - ◆ agenți de modificare a osului.

În patologia localizată tratamentul cuprinde:

- excizarea largă a tumorilor primare cu o marjă de siguranță de 0,5 cm pentru melanomul in situ, de 1 cm în cazul tumorilor cu o grosime de până la 2 mm și de 2 cm pentru tumori de grosime mai mare [II,B],
- biopsia LN de santinelă în melanom cu grosimea tumorii > 1 mm și/sau ulcerare este recomandată pentru o stadializare precisă [II,B]; această etapă este discutabilă în cazul pacienților pT1b cu tumoare de grosime > 0,75 mm,
- melanom rezectabil stadiu III trebuie evaluat în vederea inițierii terapiei cu interferon [II,B]; analize pe subgrupuri au indicat că pacienți care prezintă implicare nodală regională microscopică și/sau ulcerării primare sunt mai susceptibili pentru a beneficia de IFN adjuvant; în stadiul IIIB și mai mare este încurajată participarea la trialuri clinice,
- îndepărtarea chirurgicală sau iradierea stereotactică a recurenței locoregionale sau a metastazelor singulare distante trebuie să fie luate în considerare pentru pacienții care se potrivesc, ca o opțiune terapeutică care permite controlul potențial pe termen lung al patologiei [III,C].

Terapia patologiei sistemice metastazate stadiu IV include:

- screening-ul metastazelor sau al tumorii primare pentru detecția mutației BRAF V600;
- opțiunile terapeutice din prima și a doua linie sunt:
 - anticorpi anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab),
 - ipilimumab,
 - anticorp anti-CTLA4 pentru toți pacienții,
 - combinații inhibitoare BRAF/MEK în melanomul BRAF mutant [II,B],
- dacă nu sunt disponibile studii clinice sau compuși nou autorizați, se administrează medicamente cu activitate citotoxică ca DTIC (dacarbazină) sau temozolamidă [III,C].



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Ghidul clinic american publicat de NCCN în anul 2016 menționează următoarele opțiuni terapeutice pentru melanomul metastazat sau nerezectabil [11]:

- ✚ tratament de linia I:
 - ❖ imunoterapie
 - monoterapie anti-PD 1: pembrolizumab, nivolumab (categoria 1),
 - nivolumab/ipilimumab,
 - ❖ terapie țintită dacă există mutație BRAF; de preferat dacă se urmărește un răspuns clinic rapid:
 - tratament asociat:- **dabrafenib/trametinib** (categoria 1),
-vemurafenib/cobimetinib (categoria 1),
 - monoterapie: vemurafenib, dabrafenib (categoria 1);
 - ❖ participare la studii clinice,
- ✚ tratament de linia a doua (progresia patologiei sau beneficiu clinic maxim pentru tratament țintit BRAF)
 - status de performanță PS 0-2
 - ✓ monoterapie anti PD-1: pembrolizumab, nivolumab;
 - ✓ nivolumab/ipilimumab,
 - ✓ ipilimumab (categoria 1),
 - ✓ **terapie țintă în cazul mutației BRAF:**
 - ◆ tratament asociat: **dabrafenib/trametinib**, vemurafenib/cobimetinib,
 - ◆ monoterapie: vemurafenib, dabrafenib,
 - ✓ doze crescute IL-2,
 - ✓ biochimioterapie (categoria 2B),
 - ✓ agenți citotoxici,
 - ✓ imatinib pentru tumori cu mutații activatoare ale C-KIT,
 - ✓ participare la studii clinice,
 - PS 3-4 – cel mai bun tratament suportiv,
- ✚ alte tratamente sistemice
 - citotoxice pentru patologia metastazică: dacarbazină, temozolamidă, paclitaxel, paclitaxel legat de albumină, carboplatin/paclitaxel,
 - biochimioterapie pentru patologia metastatică:
 - dacarbazină sau temozolamidă,
 - cisplatină sau carboplatină ± vinblastină sau nitrozuree,
 - IL-2,
 - interferon alfa-2b (categoria 2B);
 - biochimioterapie pentru tratamentul adjuvant al bolii cu risc crescut:



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

- dacarbazină
- cisplatină,
- vinblastină,
- IL-2,
- Interferon alfa-2b (categoria 2B).

Solicitantul nu a propus nici un medicament comparator.

Considerăm că în prezent nu există pe piața din România un medicament care să respecte condițiile necesare pentru a fi un medicament comparator pentru trametinib administrat în asociere cu dabrafenib, conform OMS 861/2014 modificat și completat prin OMS 387/2015.

Mekinist (NOVARTIS EUROPHARM LIMITED - MAREA BRITANIE) este comercializat în flacon din PEID x 30 comprimate filmate, cu concentrație 0,5 mg, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 8.835,64 lei, ceea ce înseamnă un cost de 294,52 lei/UT. Totodată, medicamentul este comercializat în flacon din PEID x 30 comprimate filmate, cu concentrație 2 mg, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 35.129,98 lei, ceea ce înseamnă un cost de 1171 lei/UT.

Conform RCP, **Mekinist** administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib (*Tafinlar*), este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.

Doza recomandată de **Mekinist**, administrat în monoterapie este de 2 mg o dată pe zi.

În aceste condiții, costul terapiei cu **Mekinist**, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **426.244 lei** (1171 lei x 7 x 52).

Pentru administrarea în asociere cu dabrafenib, doza recomandată de **Mekinist** este de 2 mg o dată pe zi, iar doza recomandată de *Tafinlar* este de 150 mg de două ori pe zi. *Tafinlar* este comercializat în flacon alb opac din polietilena de înaltă densitate (HDPE) cu capac filetat din polipropilena și agent deshidratant silicagel x 120 capsule, cu concentrație 75 mg, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 30.331,98 lei, ceea ce înseamnă un cost de 252,77 lei/UT.

În aceste condiții, costul terapiei cu **Mekinist** în asociere cu *Tafinlar*, timp de 1 an (52 săptămâni), este de **794.277,12 lei** {[1171 lei + (252,77 lei x 4/zi)] x 7 x 52}.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

5. PUNCTAJ

Criteria de evaluare	Punctaj	Total
1. Evaluări HTA internaționale		
1.1.HAS - BT 1	15	45
1.2. NICE - aviz pozitiv după negocierea prețului conform schemei de acces a pacienților SMC - aviz pozitiv cu restricția tratament de primă linie în melanomul melanom avansat (nerezectabil sau metastatic) pozitiv la mutația BRAF V600	15	
1.3. IQWiG- există raport de evaluare publicat G-BA- rezoluția a fost publicată	15	
2. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 9 țări	20	20
3. Costurile terapiei – nu există comparator	0	0
TOTAL PUNCTAJ		65 puncte

6. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 în vigoare, medicamentul cu DCI Trametinibum întrunește punctajul de **admitere 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.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Trametinibum administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600.

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency, Rezumatul Caracteristicilor Produsului *Mekinist Trametinib*, 30 iunie 2014;
2. HAS, *AVIS du 20 janvier 2016 du Mekinist 0,5 mg, 2 mg comprimé pelliculé*, CT 14705/2016;
3. Dummer R. et al., ESMO Guidelines Committee. *Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2015;26:126-132;
4. National Comprehensive Cancer Network *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma*, NCCN Guidelines, version 3.2015;
5. National Institute for Health and Care Excellence, *Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma*, TA 396/22.06.2016;



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

-
6. Scottish Medicines Consortium, *Trametinib 0,5mg and 2 mg film-coated tablets (Mekinist)*, SMC no.1161/16, 12 September 2016;
 7. National Institute for Health and Care Excellence, *Melanoma: assessment and management*, iulie 2015, NG14 www.nice.org.uk;
 8. Garbe C., *Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2012*, European Journal of Cancer 2012;48(15):2375-90;
 9. IQWiG, *Trametinib – Benefit assessment according to 35a Social Code Book V*, IQWiG Reports-Commission no. A15-40;
 10. IQWiG, *Dabrafenib/Trametinib – Addendum to Commissions A15-39 and A15-40*, IQWiG Reports-Commission no. A16-05;
 11. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma*, NCCN Guidelines, version 2.2016, available at www.nccn.org/patients.

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

