



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





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
Concentrații	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 și 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]

Prețul cu amănuntul pe ambalaj pentru Tafinlar 50 mg capsule	20,244.93 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	30,331.98 lei
Prețul 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]

Indicație 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 apariția unei toxicități 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 și recomandările privind modificarea dozei sunt menționate 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 funcție de gradul oricăror evenimente adverse (RA)

Grad (CTC-AE)*	Modificări recomandate ale dozei de dabrafenib Administрат în monoterapie sau în asociere cu trametinib
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

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică: Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea la nivelul ficatului și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți non-caucazieni: Date limitate privind siguranța și eficacitatea dabrafenib la pacienții non-caucazieni. Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienții asiatici și caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei de dabrafenib la pacienții asiatici.

Vârstnici

Nu este necesară o modificare a dozei inițiale la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și 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 național de oncologie, din cadrul Secțiunii C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,, a Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații 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]:

„ Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

- Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.*
- 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.*

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani*
- A. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală), sau*
- B. Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)*
- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)*
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) – criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.*

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți*
- Alăptarea*
- Tratament anterior cu alți 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 indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurența (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 înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității 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 aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții 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 inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

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

Asocierea cu alte medicamente:

- *Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.*

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse – Grad (CTC-AE) pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:*

- *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 - Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.*

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- *Doza inițială - 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 inițială - 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 și 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 și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)*
- *Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)*
- *Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește 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) și/sau alte investigații paraclinice în funcție 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 același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.*
- c. Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.*

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

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

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației 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 și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență 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.

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



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

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

Erupții 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 subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

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

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

- 1. Decesul pacientului*
- 2. Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența 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

Inițierea 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 desemnați.,,

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 pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația 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 Combinații Dabrafenibum + Trametinibum indicația terapeutică compensată a fost: „*Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația 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 pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația 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](https://www.anm.ro/ /EVALUARE%20TEHNOLOGII%20MEDICALE/20295%20Trametinibum%20Mekinist.pdf).

Prin urmare, actuala solicitare a applicantului 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 aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional 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 populațional 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 și 2 din tabelul nr. 1, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1;
- ❖ Crearea adresabilității pentru pacienți reprezintă criteriul cu nr.1 din tabelul 1;
- ❖ Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie reprezintă criteriul cu nr.2 din tabelul 1.

1) Crearea adresabilității pentru pacienți

- pacienții adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă (includerea acestui segment populațional 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



indicațiile 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. Mutațiile oncogenice în gena BRAF determină proteine RAS/RAF/MEK/ERK activate constitutiv. Mutațiile în gena BRAF au fost identificate cu frecvență ridicată în tipurile specifice de cancer, inclusiv în 50% din cazurile de melanom. Mutația BRAF cel mai des întâlnită este V600E, care reprezintă aproximativ 90% din mutațiile BRAF observate în cazurile de melanom. Datele preclinice generate în testele biochimice au demonstrat că dabrafenib inhibă kinazele BRAF care prezintă mutațiile activatoare ale codonului 600.

La subiecții cu melanom ce prezintă mutația BRAF V600, administrarea de dabrafenib a avut ca efect inhibarea biomarkerului tumoral ERK fosforilat față de momentul inițial.

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 BR115532 (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 ulcerare).

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 ulcerarea 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); $p=1,53 \times 10^{-14}$).

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 pentru 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 minimă 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 țările UE și 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 stadiu III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă”, este rambursat în 15 state membre UE. Acestea sunt menționate în tabelul următor:



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

[^] se refera la restricțiile suplimentare celor din RCP



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 Commission, 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 internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale 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 Sănătății Publice Nr. 1.301 din 11 iulie 2008 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 500 din 11 iulie 2008** pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând 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, 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 și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și 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