



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: Mekinist (DCI Trametinib) si Tafinlar (DCI Dabrafenib)

INDICAȚIE: Tratamentul adjuvant al melanomului

Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu

melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

Data depunerii dosarului	23.04.2019
Numărul dosarului	22665/22666

Recomandare: Actualizarea protocolului de prescriere - Tratamentul adjuvant al melanomului



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: TRAMETINIB si DABRAFENIB
1.2. DC: Mekinist si Tafinlar
1.3 Cod ATC Mekinist : L01XE25
1.4 Cod ATC Tafinlar: L01XE25
1.5 Data eliberării APP Mekinist: 30.06.2014
1.6 Data eliberării APP Tafinlar: 25.08.2013
1.7 Deținătorul de APP: Novartis Europharm Limited IRLANDA
1.8. Tip DCI: cunoscut
1.10. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului Mekinist:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	0,5 mg 2 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon din PEID x 30 comprimate filmate

Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului Tafinlar:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	50 mg 75 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (hdpe) cu capac filetat din polipropilenă și agent deshidratant silicagel x 120 capsule

1.11. Preț actualizat conform Ordinului 1468/2018 Mekinist :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 0,5 mg	8835,64 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 0,5 mg	294,52 lei/cp
Prețul cu amănuntul pe ambalaj 2 mg	35129,98 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 2 mg	1170,99 lei/cp

Preț actualizat conform Ordinului 1468/2018 Tafinlar :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj 50 mg	20244,93 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 50 mg	168,70 lei/cp
Prețul cu amănuntul pe ambalaj 75 mg	30331,98 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică 75 mg	252,76 lei/cp



1.12. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Mekinist și Tafinlar

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.	Doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.	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. 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 (Tab 2).

Modificarea dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o reducere a dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (Tabelele 1 și 2). Nu sunt recomandate modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat scuamos (cuSCC) sau melanomului primar nou.

Tabelul 1 Reduceri recomandate ale nivelului de dozare

Nivel de doză	Doză de trametinib În monoterapie sau în asociere cu dabrafenib	Doza de dabrafenib * Numai 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 (numai în asociere)	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 monoterapie sau 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.		
*Vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib, Doze și mod de administrare, pentru instrucțiuni privind dozarea privind tratamentul cu dabrafenib în monoterapie.		



Tabelul 2 Schemă de modificare a dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (RA)

Grad (CTC-EA)*	Modificări recomandate ale dozei de trametinib Administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Oprii definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea reacțiilor clinice adverse, clasificate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse v4.0 (CTC-EA)	

1.13. Compensare actuală

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 modificată și completată cu H.G. nr. 816/2018, medicamentele cu DCI TRAMETINIB și DCI DABRAFENIB sunt menționate în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA C2 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, pozițiile 109 respectiv 91.

Condițiile de rambursare pentru DCI Trametinib și DCI Dabrafenib, sunt prevăzute în Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurării, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare. Protocolul pentru DCI DCI Trametinib și DCI Dabrafenib este redat în cele ce urmează:

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.

II. Criterii de includere

I. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani

II. Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

III. Prezența mutației BRAF V600

IV. Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF
- interval QTc > 480s



- FEVS < 40%

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.

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 numai doza de trametinib 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 înainte de a mânca 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 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.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este că 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:

- Administrarea concomitentă a dabrafenib cu **warfarină** determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR.

- Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib.

- Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare).

- Medicamentele care constituie inhibitori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 pot să crească concentrațiile de dabrafenib. Este necesară precauție atunci când dabrafenib este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir).

- Agenții care măresc pH-ul gastric pot reduce biodisponibilitatea dabrafenib și astfel trebuie să fie evitați pe cât posibil.

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 inoperabil sau metastatic
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL



- Examen ginecologic și urologic
 - Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice)

- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

f. 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).

g. 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.

h. 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.

Eruptions 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. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, adăugarea/mutarea unui DCI deja compensat într-o altă sublistă/secțiune decât cea în care se regăsea anterior (în cadrul Listei cu DCI-uri ale medicamentelor de care beneficiază asigurații cu sau fără contribuție personală) se realizează prin întrunirea cumulativă a următoarelor criterii:

2.1 Creare adresabilitate pacienți

- *pacienții adulți cu melanom malign stadiul III pozitivi la mutația BRAF V600 reprezintă un grup populational nou pentru care trametinib în combinație cu dabrafenib ca tratament adjuvant a demonstrat eficacitate clinică conform studiului COMBI-AD.*

COMBI-AD este un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat pacienții cu melanom cutanat de stadiu III (faza IIIA (metastaze la nivelul ganglionilor limfatici > 1 mm) IIIB sau IIIC), cu mutație BRAF V600 E/K, după rezecție completă. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori zilnic și trametinib 2 mg o dată zilnic), fie două placebo, pe o perioadă de 12 luni. Studiul a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru rezultatul primar al SFR între brațele de tratament, cu SFR mediana 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; ÎI 95%Ș) 0,39, 0,58=ș p=1,53 x10⁻¹⁴), prezentate în tabelul de mai jos:



Rezultate SFR evaluate de investigator pentru Studiul BRF115532 (COMBI-AD)

Parametru SFR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Număr de evenimente, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recidivă	163 (37%)	247 (57%)
Recidivă cu metastaze la distanță	103 (24%)	133 (31%)
Deces	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediană (luni)	NE	16,6
(IÎ 95%)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Risc relativ ^[1]		0,47
(IÎ 95%)		(0,39, 0,58)
Valoare p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
Frecvența la 1 an (IÎ 95%)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Frecvența la 2 ani (IÎ 95%)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Frecvența la 3 ani (IÎ 95%)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Pike.

^[2] Valoarea p este obținută din testul logrank stratificat bilateral (factorii de stratificare au fost stadiul bolii – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – și tipul mutației BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = neestimabil

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 [IÎ 95%: (0,40, 0,59)].

2.2. Nivel de compensare similar

- Actual, medicamentele cu DCI Trametinib și DCI Dabrafenib sunt compensate în baza H.G. nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare, fiind incluse în *SUBLISTA C* aferentă *DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%* la SECȚIUNEA C2 *DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie.*

- În prezent, indicația de rambursare aferentă medicamentelor cu DCI Trametinib și DCI Dabrafenib nu acoperă segmentul populațional *pacienți adulți cu melanom malign stadiul III pozitivi la mutația BRAF V600*. Pentru soluționarea acestei situații, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață a solicitat ANMDM modificarea protocolului de prescriere a acestui medicament astfel încât medicamentele amintite să fie administrate în combinație acestui segment populațional în regim rambursat.

2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene

Conform declarației pe proprie răspundere, produsul este rambursat în 6 state membre ale Uniunii Europene.

3. CONCLUZII

Conform Ordinului ministrului sănătății nr. 861/2014, medicamentul cu DCI Trametinib și DCI Dabrafenib întrunește criteriile de extindere a indicațiilor întrunește criteriile de extindere a indicațiilor deja compensate a medicamentelor (grupe de vârstă) prin actualizarea protocolului .



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocoalelor de prescriere a DCI Trametinib și DCI Dabrafenib astfel încât medicamentele să se administreze ca *Tratamentul adjuvant al melanomului la pacienți adulți stadiul III pozitivi la mutația BRAF V600 după rezecție completă.*

Raport finalizat în data de 14.09.2019

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