



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

### **DCI: TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

***INDICAȚIE: în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab***

**Adresă CNAS nr. DG 1236/21.02.2024 – evaluare din oficiu**

**NEINCLUDERE ÎN LISTĂ**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Trastuzumabum Deruxtecanum  
1.2. DC: Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
1.3. Cod ATC: L01XC41  
1.4. Data eliberării APP: 18 Ianuarie 2021  
1.5. Deținătorul de APP: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germania  
1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă  
1.7. Forma farmaceutică: *concentrat pentru soluție perfuzabilă*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</b>
<b>Concentrație</b>	<b>100 mg/5ml (20 mg/ml)</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>intravenoasă</b>
<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>cutie cu 1 flac. cu capacitatea de 10 ml care conține 100 mg trastuzumab deruxtecan</b>

- 1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 2408/2023 actualizat (04.03.2024):

<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj</b>	<b>8.578,43 lei</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică</b>	<b>8.578,43 lei</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică: *Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab.*

### Doze și mod de administrare

Enhertu trebuie prescris de către un medic și administrat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

**Enhertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab emtanzină.**

Alegerea pacienților – cancer gastric



Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan pentru cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene trebuie să aibă un status documentat de tumoră HER2 pozitivă, definit printr-un scor de 3 + prin diagnostic imunohistochimic (IHC) sau printr-un raport  $\geq 2$  prin hibridizare *in situ* (HIS) sau prin hibridizare cu fluorescență *in situ* (HFIS) evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat.

#### Doze – cancer gastric

Doza recomandată de Enhertu este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile. Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute. Viteza de perfuzie a Enhertu trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă simptome asociate perfuziei. Administrarea de Enhertu trebuie oprită definitiv în cazul apariției reacțiilor severe asociate perfuziei.

#### Mod de administrare

Enhertu este destinat administrării intravenoase. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Enhertu nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Enhertu la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei [ClCr]  $\geq 60$  și  $< 90$  ml/minut) sau moderată (ClCr  $\geq 30$  și  $< 60$  ml/minut). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi stabilită, întrucât insuficiența renală severă a fost un criteriu de excludere în studiile clinice. O incidență mai mare a BPI de gradul 1 și 2/pneumonită care a dus la creșterea cazurilor de întrerupere a tratamentului a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă la momentul inițial cărora li s-a administrat Enhertu 6,4 mg/kg corp, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor adverse, inclusiv BPI/pneumonită.

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu bilirubinemie totală  $\leq 1,5$  ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), indiferent de valoarea serică a aspartat transaminazei (AST). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu bilirubinemie totală  $> 1,5$  ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST, nu poate fi stabilită, din cauza datelor insuficiente; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție.

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Enhertu la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.



### **Precizare DETM**

Conform solicitării **CNAS nr. DG 1236/21.02.2024** și având în vedere prevederile legislative ale Art.8, pct.d) din OMS nr. 861/2014 actualizat, DETM a inițiat evaluarea din oficiu a medicamentului cu DC ENHERTU 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (DCI Trastuzumabum Deruxtecanum) pentru indicația „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab*”.

Menționăm că, până la data prezentă, reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, AstraZeneca Pharma SRL nu a depus o cerere de evaluare la ANM pentru medicamentul cu DC ENHERTU (DCI Trastuzumabum Deruxtecanum) pentru indicația amintită anterior.

### **Cancerul gastric - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament**

În majoritatea cazurilor, cancerul gastric (GC) debutează în mucoasa stomacului, evoluând lent pe parcursul mai multor ani cu simptomatologie redusă sau absentă. **Majoritatea pacienților (până la 95%) dezvoltă adenocarcinom**, clasificat în mod obișnuit în funcție de localizarea anatomică [cardia/proximală, care apare în regiunea adiacentă GEJ (joncțiunea gastroesofagiană) sau non-cardia/distală, care apare în porțiunea inferioară a stomacului] și tipul histologic (difuz, cu celule tumorale nediferențiate și intestinal, cu celule tumorale bine diferențiate).

**Supraexpresia sau amplificarea genei sau proteinei HER2 este raportată la aproximativ 20% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric**, cu rate mai mari ale pozitivității HER2 observate la pacienții cu histologie intestinală, decât la cei cu histologie difuză.

#### *Epidemiologie*

GC reprezintă al patrulea cel mai frecvent cancer diagnosticat (5,6% din toate cancerurile nou diagnosticate) și a treia cea mai frecventă cauză de deces cauzată de cancer la nivel mondial.

În 2020, în Europa de Vest, de Sud și de Nord au existat aproximativ 70.522 de cazuri noi de GC și 46.979 de pacienți au decedat din cauza GC. Ratele de GC sunt de 2 ori mai mari la bărbați decât la femei. Incidența GC variază semnificativ între regiunile geografice, cele mai mari rate sunt raportate în Asia de Est (inclusiv Japonia și Coreea de Sud, unde este printre cele mai frecvent diagnosticate canceruri la bărbați), Europa Centrală și de Est și America de Sud, în timp ce ratele în Europa de Vest, Europa de Nord și America de Nord sunt mai mici.

Este recunoscut faptul că GC este dificil de tratat în stadiul avansat când nu mai este vindecabil și rezultatele de supraviețuire sunt reduse. În comparație cu țările asiatice care au programe naționale de screening de la vârsta aproximativă de 40 de ani care permit depistarea precoce a bolii, pacienții din țările occidentale cu o incidență scăzută sunt mai des diagnosticați în stadiul avansat și au un prognostic mai slab.

## Etiologie

Există trei tipuri de adenocarcinom:

**Cancerul gastric noncardic (distal):** Acest tip de cancer gastric poate fi corelat cu perioadele lungi de inflamație și iritație în partea inferioară a stomacului. Este adesea asociat cu infecția cronică cu bacteria *Helicobacter pylori* și este mai frecvent în țările în curs de dezvoltare decât în alte părți ale lumii.

**Cancerul gastric proximal:** Acest tip de cancer gastric debutează în prima parte (proximală) a stomacului și se poate extinde în joncțiunea gastroesofagiană (unde esofagul se unește cu stomacul). Acest cancer este mai frecvent în partea vestică decât în alte părți ale lumii și tinde să debuteze la persoanele obeze sau cu boală de reflux gastroesofagian.

**Cancerul gastric difuz:** Acest cancer agresiv se dezvoltă rapid în celulele peretelui stomacului. Nu formează o masă sau o tumoră, așa că poate fi dificil de diagnosticat. Tinde să debuteze la persoanele mai tinere cu antecedente familiale de boală, la care poate fi cauzat de o mutație a moleculei de adeziune E Cadherin (asociată și cu cancerul de sân) sau un sindrom genetic asociat.

Simptomele cancerului gastric sunt adesea vagi și nespecifice, pacienții prezentându-se adesea, din păcate, într-un stadiu avansat. Simptomele frecvente de prezentare includ dispepsia (în special ca simptom nou sau care nu răspunde la tratamentul cu IPP), disfagie, sațietate precoce, vărsături sau melenă. Simptomele nespecifice ale cancerului (anorexie, scădere în greutate sau anemie) sunt markeri ai bolii în stadiul avansat.

Rata de supraviețuire relativă la 5 ani pentru GC este prezentată în tabelul 1 de mai jos. Procentele au la bază numărul persoanelor diagnosticate cu cancer gastric între anii 2010 și 2016.

**Tabel nr. 1 Rata de supraviețuire relativă la 5 ani – cancerul gastric**

SEER stage	5-year relative survival rate
Localized	70%
Regional	32%
Distant	6%
All SEER stages combined	32%

SEER: General Summary Staging System (in situ, localized, regional, distant and unstaged)

## Management

Standardul actual de îngrijire (SoC) pentru GC metastatic în prima linie de tratament, bazat pe ghidurile din UE, SUA și Japonia, este reprezentat de o combinație de chimioterapie cu un agent fluoropirimidinic (fluorouracil, capecitabină sau S-1 [UE și Japonia]) și un agent de platină (oxaliplatin sau cisplatin). Regimul oral de fluoropirimidină S-1 (tegafur [un promedicament al 5-fluorouracil]/gimeracil/oteracil) este aprobat în UE și Japonia pentru această indicație, dar nu și în SUA.

Pe baza studiului ToGA, pentru pacienții cu boală HER2-pozitivă, SoC în UE, SUA și Japonia este reprezentat de combinația fluoropirimidină + platină cu adăugarea anticorpului monoclonal anti-HER2 (mAb), trastuzumab.

A 2-a linie de tratament și ulterioare: Pe baza studiilor REGARD și RAINBOW, SoC în UE este ramucirumab (un mAb care vizează receptorul 2 al factorului de creștere endotelial vascular) în combinație cu paclitaxel. Aceste studii au inclus pacienți indiferent de expresia HER2. Alte opțiuni de tratament în cadrul terapiei de linia a doua sau ulterioare includ docetaxel, paclitaxel, irinotecan sau FOLFIRI (acid folinic, fluorouracil și irinotecan) și pembrolizumab dacă expresia PD-L1 este pozitivă prin CPS  $\geq 1$ . Regimurile recomandate în linia a treia sau ulterioare sunt irinotecan, taxani și regimul cu trifluridină/tipiracil.

## **Cancerul gastric: Ghidurile ESMO 2022 de practică clinică, diagnostic, tratament și urmărire**

Recomandările ghidurilor ESMO pentru tratamentul de primă linie al CG nerezecabil avansat/metastatic (ChT, terapie țintită, imunoterapie)(Figura 1):

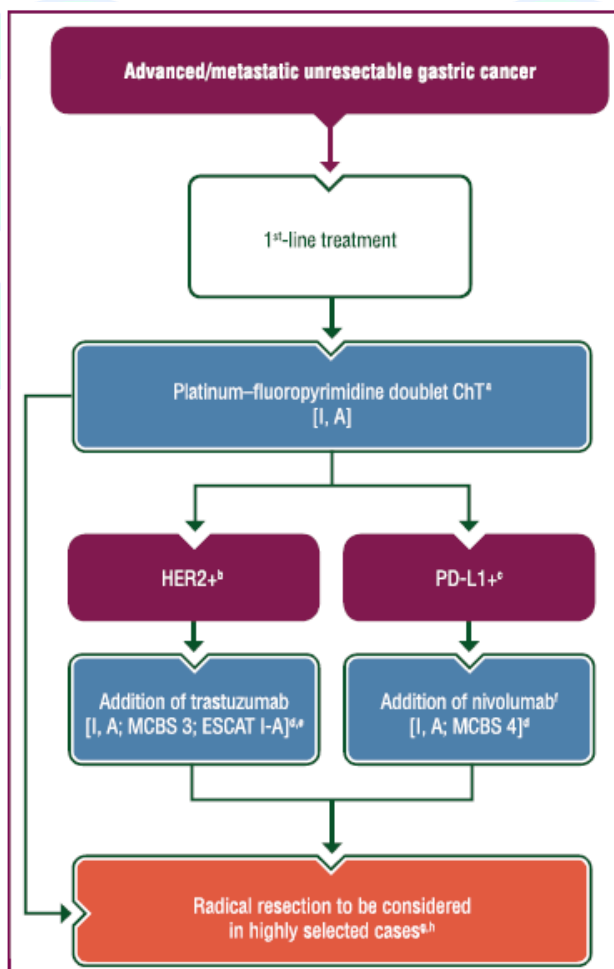
- Este recomandată ChT de primă linie cu o platină și o fluoropirimidină. Oxaliplatină este preferată, în special pentru pacienții în vârstă [I, A]. S-1 este folosit în mod obișnuit în cazul pacienților asiatici [I, A].
- Datorită nivelurilor mai mari de toxicitate și a beneficiului incert în ceea ce privește supraviețuirea, comparativ cu regimurile de dublet recomandate, tripletul ChT de primă linie pe bază de taxani nu este recomandat ca abordare standard [I, C].
- Irinotecan - 5-FU poate fi considerată o opțiune de terapie alternativă pentru pacienții care nu tolerează compușii de platină [II, B].
- Nivolumab-ChT este recomandată pentru cancerul gastric, OGJ și esofagian avansat, netratat, cu expresia PD-L1 CPS  $\geq 5$  [I, A; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].
- Pembrolizumab este aprobat pentru pacienții cu AC (adenocarcinom) al esofagului și OGJ care exprimă PD-L1 CPS  $\geq 10$  [II, C; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 4].

Linia a 2-a și ulterioare de tratament ale CG nerezecabil avansat/metastatic (Figurile 2 și 3)

- Ramucirumab-paclitaxel este recomandat ca tratament de a 2-a linie în cancerul gastric [I, A; ESMO-MCBS v1.1 scor: 2]. Monoterapia cu Ramucirumab reprezintă, de asemenea, o opțiune [I, B; Scorul ESMO-MCBS v1.1: 1].
- În cazul în care ramucirumab nu este disponibil, sunt recomandate următoarele terapii: paclitaxel, docetaxel sau irinotecan în monoterapie [I, A] sau FOLFIRI [II, B].



- **Tratamentul cu trastuzumab nu este recomandat după terapia de primă linie în cancerul gastric avansat HER2- pozitiv [I, D], însă trastuzumab deruxtecan poate fi considerat [II, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 4].**
- Pembrolizumab este recomandat pentru tratamentul de linia a doua al pacienților cu cancer gastric MSI-H/dMMR [II, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 3; Scorul ESCAT: I-B].
- Pentru pacienții tratați anterior cu două linii de terapie se recomandă trifluridină-tipiracil [I, A; ESMO-MCBS scor v1.1: 3]. Tratamentele alternative includ un taxan sau irinotecan [II, B].

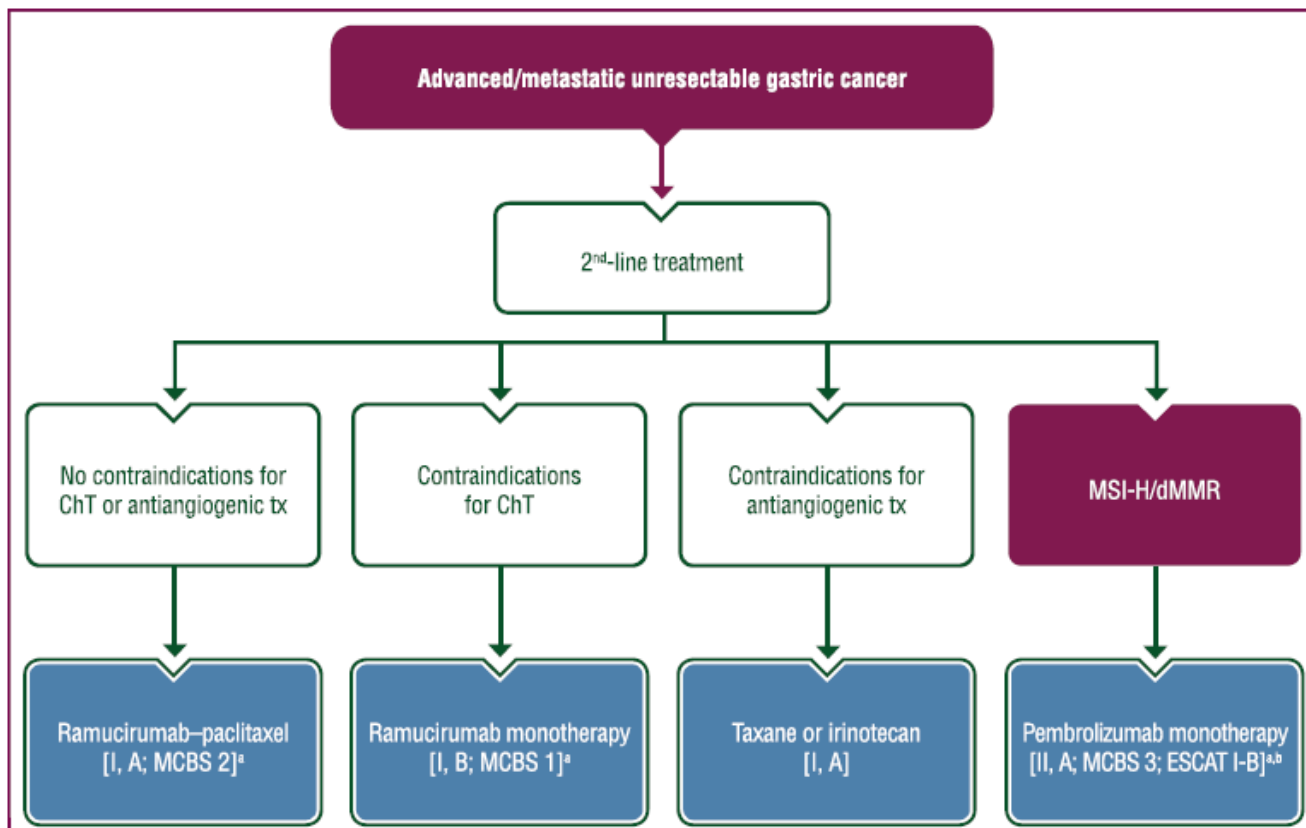


**Figura 1. Algoritm de tratament pentru terapia de primă linie a cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic**

Mov: categorii generale sau stratificare; roșu: intervenție chirurgicală; alb: alte aspecte de management; albastru: terapie anticancer sistemică. 5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chimioterapie; CPS, scor pozitiv combinat; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, receptorul 2 al factorului epidermic uman de creștere; IHC, imunohistochimie; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD-L1, moarte programată-ligand 1; S-1, tegafur-gimeracil-oteracil.

<sup>a</sup>Compușii de platină recomandați sunt oxaliplatin sau cisplatin. Oxaliplatină este de preferat, în special pentru pacienții în vârstă. Fluoropirimidinele recomandate sunt 5-FU intravenos, capecitabină orală sau S-1 oral. Irinotecan 5-FU poate fi considerată o opțiune alternativă pentru pacienții care nu tolerează compuși ai platinei; <sup>b</sup>HER2 IHC 3p sau IHC 2p/FISH-pozitiv; <sup>c</sup> statusul PD-L1 trebuie raportat conform CPS; <sup>d</sup>Gastrectomia nu este recomandată în cancerul gastric metastatic decât dacă este necesară pentru atenuarea simptomelor.

<sup>h</sup>Rezecția metastazelor nu poate fi recomandată în general, dar ar putea fi considerată ca o abordare individuală în cazuri foarte selectate cu boli oligometastatice și răspuns la ChT.



**Figura 2. Algoritmul de tratament pentru tratamentul de linia a doua al cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic**

Mov: categorii generale sau stratificare; alb: alte aspecte ale managementului; albastru: terapie anticancer sistemică. ChT, chimioterapie; dMMR, deficiență de reparare a nepotrivirii; EMA, Agenția Europeană pentru Medicamente; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Administrația Alimentelor și Medicamentelor; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, instabilitate microsatelitară înaltă; tx, tratament.

ªESMO-MCBS v1.1112 a fost folosit pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de EMA sau FDA. Scorurile au fost calculate de către ESMO-MCBS Working Grup și validate de Comitetul de orientări ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

ºScorurile ESCAT se aplică numai modificărilor genomice. Aceste scoruri au fost definite de autorii ghidului și validate de ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group

### Chirurgia în cancerul gastric metastatic

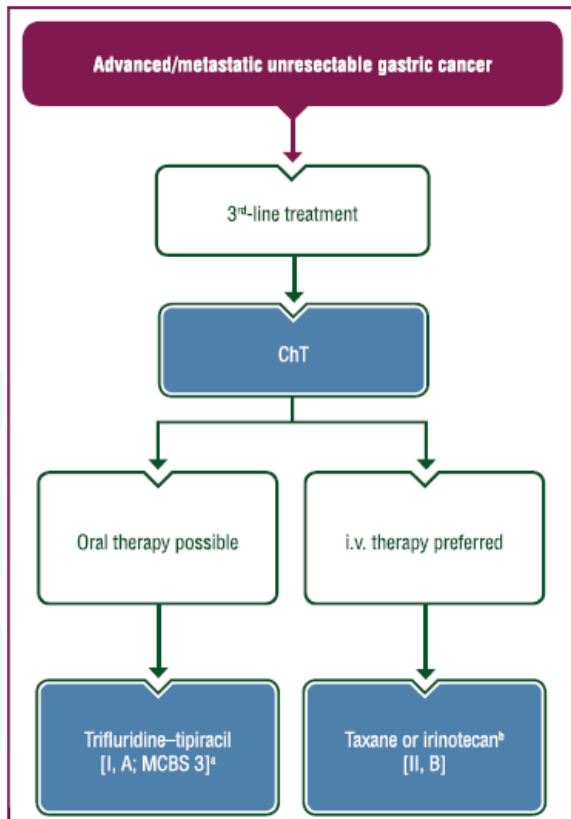
- Gastrectomia nu este recomandată în cancerul metastatic gastric, cu excepția cazului în care este necesară pentru ameliorarea simptomelor [I, D].

- În general, rezecția metastazelor nu poate fi recomandată, dar ar putea fi considerată ca abordare individuală în cazuri foarte selectate cu boală oligometastatică și răspuns la ChT [V, C].

### Tratamentul de susținere și nutriția

- Tratamentul de susținere al pacienților cu cancer gastric ar trebui să includă o recomandare timpurie pentru îngrijiri paliative și suport nutrițional [I, A].





**Figura 3. Algoritm de tratament pentru tratamentul de linia a treia al cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic**

Mov: categorii generale sau stratificare; alb: alte aspecte ale managementului; albastru: terapie anticancer sistemică. ChT, chimioterapie; i.v., intravenos; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale.

ªESMO-MCBS v1.1 a fost folosit pentru a calcula scorurile pentru terapii/indicații aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente sau de Food and Drug Administration. Scorurile au fost calculate de Grupul de lucru ESMO-MCBS și validate de către Comitetul de orientări ESMO (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-formulare-de-evaluare>).

ªDacă nu a fost administrat anterior pentru boală avansată/metastatică.

### **Ghidurile NCCN 2024 – cancer gastric**

Recomandările pentru tratamentul de linia 1 la pacienții cu CG nerezecabil local-avansat, recurent sau metastatic cu *supraexpresia HER2 pozitivă* (Figura 4):

- Fluoroprimidine ( fluorouracil sau capecitabină), oxaliplatin și trastuzumab
- Fluoroprimidine ( fluorouracil sau capecitabină), oxaliplatin, trastuzumab și pembrolizumab pentru PD-L1 CPS  $\geq$  1 (categoria 1)
- Fluoroprimidine ( fluorouracil sau capecitabină), cisplatin și trastuzumab (categoria 1)
- Fluoroprimidine ( fluorouracil sau capecitabină), cisplatin, trastuzumab și pembrolizumab pentru PD-L1 CPS  $\geq$  1 (categoria 1)

Terapia de linia a 2-a pentru CG nerezecabil local-avansat, recurent sau metastatic cu *supraexpresia HER2 pozitivă* este reprezentată de Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, iar Trifluridine-tipiracil este recomandată ca terapie de linia a 3-a și ulterioare (Figura 5).

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

**Systemic Therapy for Unresectable Locally Advanced, Recurrent, or Metastatic Disease** (where local therapy is not indicated)

<p><b>First-Line Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.</li> </ul> <p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 overexpression positive<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin and trastuzumab<sup>f</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab<sup>1</sup> and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1)<sup>g,h,17-18</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin and trastuzumab (category 1)<sup>f,19</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, trastuzumab<sup>1</sup> and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 (category 1)<sup>g,h,17-18</sup></li> </ul> </li> <li>HER2 overexpression negative<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1)<sup>g,h,20</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 to &lt;10 (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to &lt;10)</li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine) and oxaliplatin<sup>22-24</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), cisplatin, and pembrolizumab for PD-L1 CPS ≥1 to &lt;10 (category 1 for PD-L1 CPS ≥ 10; category 2B for PD-L1 CPS 1 to &lt;10)</li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine) and cisplatin<sup>22,25-27</sup></li> </ul> </li> <li>MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status)<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolizumab<sup>g,h,28-30</sup></li> <li>Dostarlimab-gxly<sup>g,h,31</sup></li> <li>Nivolumab and ipilimumab<sup>g,h,20</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab<sup>g,h,20</sup></li> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab<sup>g,h,29,30</sup></li> </ul> </li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluorouracil<sup>a,i</sup> and irinotecan<sup>j,32</sup></li> <li>Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin<sup>j,33-37</sup></li> <li>Docetaxel with or without cisplatin<sup>j,38-41</sup></li> <li>Fluoropyrimidine<sup>j,26,42,43</sup> (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine)</li> <li>Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil<sup>a,j,44,45</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HER2 overexpression negative<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoropyrimidine (fluorouracil<sup>a</sup> or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS &lt;5) (category 2B)<sup>g,h,20</sup></li> </ul> </li> </ul>
---

<sup>a</sup> Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).  
<sup>c</sup> [Principles of Pathologic Review and Biomarker Testing \(GAST-B\)](#).  
<sup>f</sup> An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.  
<sup>g</sup> If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.

<sup>h</sup> [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).  
<sup>i</sup> Capecitabine may not be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.  
<sup>j</sup> Trastuzumab should be added to first-line chemotherapy for HER2 overexpression positive adenocarcinoma. An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for trastuzumab.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)  
[References](#)  
 GAST-F

Figura 4. NCCN 2024 - Principii ale terapiei sistemice de linia 1 – CG nerezekabil local avansat, recurent sau metastatic

<p><b>Second-Line or Subsequent Therapy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dependent on prior therapy and PS</li> </ul> <p><b>Preferred Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramucirumab and paclitaxel (category 1)<sup>46</sup></li> <li>Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma<sup>47</sup></li> <li>Docetaxel (category 1)<sup>40,41</sup></li> <li>Paclitaxel (category 1)<sup>36,37,48</sup></li> <li>Irinotecan (category 1)<sup>48-51</sup></li> <li>Fluorouracil<sup>a,i</sup> and irinotecan<sup>49,52,53</sup></li> <li>Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy (category 1)<sup>54</sup></li> </ul> <p><b>Other Recommended Regimens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ramucirumab (category 1)<sup>55</sup></li> <li>Irinotecan and cisplatin<sup>23,56</sup></li> <li>Fluorouracil and irinotecan + ramucirumab<sup>a,i,57</sup></li> <li>Irinotecan and ramucirumab<sup>58</sup></li> <li>Docetaxel and irinotecan (category 2B)<sup>59</sup></li> </ul> <p><b>Useful in Certain Circumstances</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Entrectinib or larotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors<sup>60,61</sup></li> <li>Pembrolizumab<sup>g,h</sup> for MSI-H/dMMR tumors<sup>62-64</sup></li> <li>Nivolumab and ipilimumab<sup>g,h,20</sup> for MSI-H/dMMR tumors</li> <li>Pembrolizumab<sup>g,h</sup> for TMB high (≥10 mutations/megabase) tumors<sup>65</sup></li> <li>Dostarlimab-gxly<sup>g,h,k</sup> for MSI-H/dMMR tumors<sup>31</sup></li> <li>Dabrafenib and trametinib for <i>BRAF</i> V600E mutated tumors<sup>66</sup></li> <li>Selpercatinib for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors<sup>67</sup></li> </ul>
---

<sup>a</sup> Leucovorin is indicated with certain fluorouracil-based regimens. Depending on availability, these regimens may be used with or without leucovorin. For important information regarding the leucovorin shortage, please see [Discussion](#).  
<sup>g</sup> If no prior tumor progression while on therapy with a checkpoint inhibitor.  
<sup>h</sup> [NCCN Guidelines for Management of Immunotherapy-Related Toxicities](#).  
<sup>i</sup> Capecitabine may not be used interchangeably with fluorouracil in regimens containing irinotecan.  
<sup>k</sup> For patients whose cancer is progressing on or following prior treatment (that did not include a checkpoint inhibitor like PD-1i, PD-L1i, or CTLA4i) and who have no satisfactory alternative treatment options. Prior use of immuno-oncology therapy in these patients will make them ineligible for dostarlimab-gxly.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continu](#)  
[Referenc](#)  
 GAST

Figura 5. NCCN 2024 - Principii ale terapiei sistemice de linia a 2- a și ulterioare – CG nerezekabil local avansat, recurent sau metastatic



## Eficacitate clinică

### Linia a 2-a de tratament al CG și GEJC

*DESTINY–Gastric04 (NCT04704934)* (Study Details | *Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04)* | *ClinicalTrials.gov*)

DESTINY-04 este un studiu de superioritate, multicentric, controlat, randomizat (2 brațe), deschis, comparativ față de asocierea ramucirumab/paclitaxel, al cărui obiectiv este evaluarea OS obținută cu T-DXd (Trastuzumab Deruxtecan) în monoterapie, comparativ cu asocierea ramucirumab/paclitaxel (Ram+PTX) la pacienții cu adenocarcinom gastric sau GEJ care progresează în timpul sau după tratamentul cu trastuzumab.

Acest studiu va evalua eficacitatea și siguranța T-DXd în comparație cu Ram + PTX la participanții cu adenocarcinom gastric HER2-pozitiv (definit ca imunohistochimie [IHC] 3+ sau IHC 2+/hibridare in situ [ISH]+) sau GEJ (pe baza ghidurilor [American Society of Clinical Oncology (ASCO) College of American Pathologists - CAP]), care au progresat în timpul sau după un regim care conține trastuzumab și nu au primit nicio terapie sistemică suplimentară. Participanții sunt randomizați 1:1 în brațul de tratament cu T-DXd și brațul comparativ cu Ram + PTX. Obiectivul principal va evalua supraviețuirea globală, OS. Obiectivele secundare vor evalua supraviețuirea fără progresie, rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului, rata de control a bolii, siguranța, farmacocinetica și imunogenitatea T-DXd.

Studiul a fost inițiat la data de 21.05.2021 și se află în derulare în centre din America de Nord și Sud, Asia și Europa (inclusiv România), până la data estimată de 15.11.2024. Rezultatele studiului vor fi disponibile în decembrie 2025.

*DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)* (Study Details | *DS-8201a in HER2-positive Gastric Cancer That Cannot Be Surgically Removed or Has Spread (DESTINY-Gastric02)* | *ClinicalTrials.gov*)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Gastric02, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, cu un singur braț (non-comparativ), desfășurat în centre din Europa și Statele Unite ale Americii. **Studiul a înrolat pacienți cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2 pozitiv, avansat local sau metastatic, care au progresat sub o schemă terapeutică anterioară pe bază de trastuzumab.** Pacienții trebuiau să aibă pozitivitate HER2 confirmată la nivel central, definită ca IHC 3+ sau IHC 2+/ISH pozitiv. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită care au necesitat tratament cu corticosteroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic și pacienții cu metastaze cerebrale active. Enhertu a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 6,4 mg/kg corp, la fiecare trei săptămâni, până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Obiectivul primar de eficacitate a fost rata de răspuns obiectiv, RRO, confirmat potrivit evaluării efectuate de un comitet de revizuire independent (CRI), conform RECIST v1.1. DR și SG au fost indicatori secundari suplimentari ai rezultatului.

Pentru cei 79 de pacienți înrolați în DESTINY-Gastric02, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost: vârstă mediană de 61 de ani (interval: 20 până la 78); 72% au fost bărbați; 87% au fost de rasă albă, 5,0% au fost asiatici și 1,0% au fost de rasă neagră sau afroamericani. Pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (37%) sau 1 (63%); 34% au avut adenocarcinom gastric și 66% au avut adenocarcinom al JGE; 86% au fost IHC 3+ și 13% au fost IHC 2+/ISH pozitivi și 63% au avut metastaze hepatice.

**Aproape toți pacienții au primit o singură linie de tratament sistemic antineoplazic anterior cu trastuzumab (96,2%), cel mai adesea în stadiul metastatic (86,1%).**

Datorită metodologiei studiului (studiu non-comparativ), rezultatele sunt prezentate în scop informativ (Tabel nr.2).

La data inițială de prelucrare a datelor efectuată la 8 noiembrie 2021 (urmărire mediană de 10,2 luni), rata de răspuns obiectiv, RRO, (obiectiv principal) evaluată de un comitet de revizuire independent (CRI) a fost de 41,8% (IC95 %: [30,8 ; 53,4]). Printre obiectivele secundare exploratorii, supraviețuirea mediană fără progresie (SFP) a fost de 5,6 luni (IC 95%: [4,2; 8,3]) și supraviețuirea globală mediană (SG) a fost de 12,1 luni (IC 95%: [9,4; 15,4]).

**Tabel nr. 2: Rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Gastric02 (setul de analiză complet\*)**

Parametru de eficacitate	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Termen de întrerupere a colectării datelor 08 noiembrie 2021</i>	
<b>Rată de răspuns obiectiv confirmată<sup>†</sup></b> % (Î 95%) <sup>‡</sup>	41,8 (30,8, 53,4)
Răspuns complet n (%)	4 (5,1)
Răspuns parțial n (%)	29 (36,7)
<b>Durata răspunsului</b> Mediană <sup>§</sup> , luni (Î 95%) <sup>¶</sup>	8,1 (5,9, NE)

NE = Nu poate fi estimat.

\*Include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu

<sup>†</sup>Evaluată prin revizuire independentă centrală

<sup>‡</sup>Calculat folosind metoda Clopper-Pearson

<sup>§</sup>Pe baza estimării Kaplan-Meier

<sup>¶</sup>Calculat folosind metoda Brookmeyer și Crowley

### **Linia a 3-a și ulterioare de tratament al CG și GEJC**

**DESTINY-Gastric01 (NCT03329690) (Study Details | DS-8201a in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Expressing Gastric Cancer [DESTINY-Gastric01] | ClinicalTrials.gov)**



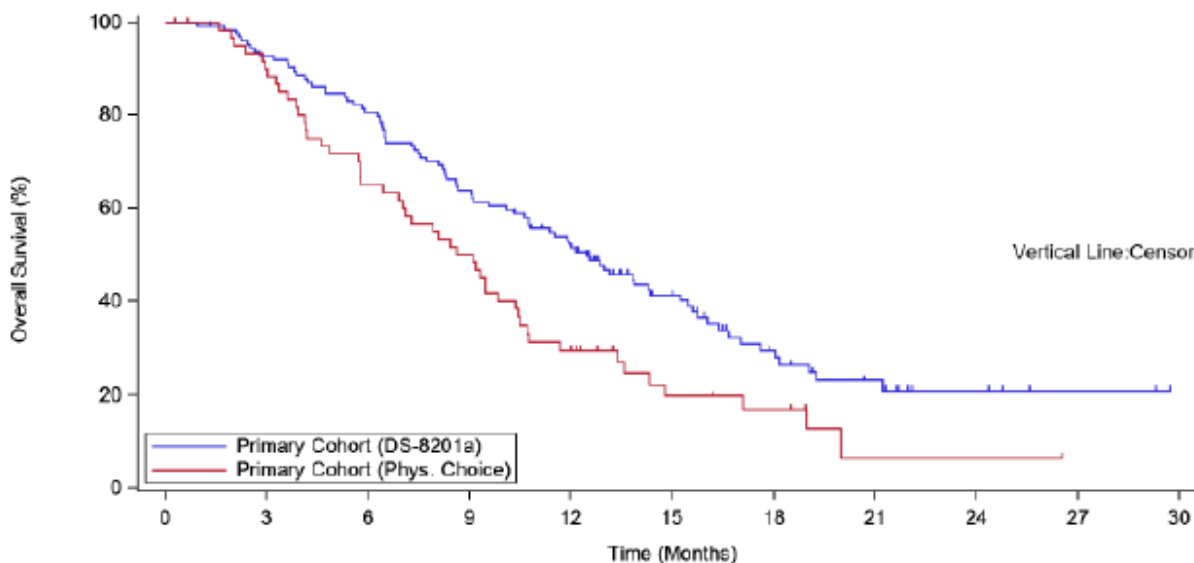
Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Gastric01, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, randomizat, desfășurat în centre din Japonia și Coreea de Sud. Acest studiu de susținere a inclus **pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (GEJ) HER2 pozitiv, avansat local sau metastatic, care a progresat sub cel puțin două scheme terapeutice anterioare, incluzând trastuzumab, un medicament pe bază de fluoropirimidină și un medicament pe bază de platină.** Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra Enhertu (N = 126) sau chimioterapie (ChT), conform prevederilor medicului: fie irinotecan (N = 55), fie paclitaxel (N = 7). Probele de tumoră trebuiau să indice pozitivitate HER2 confirmată la nivel central, definită ca IHC 3+ sau IHC 2+/ISH pozitiv. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită care au necesitat tratament cu corticosteroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic și pacienții cu metastaze cerebrale active. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Indicatorul primar al rezultatului privind eficacitatea a fost RRO, neconfirmată, potrivit evaluării efectuate de un CRI conform RECIST v1.1. Supraviețuirea globală (SG) a fost un criteriu final de evaluare secundar. Supraviețuirea generală (SG), supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), DR și RRO confirmat au fost indicatori secundari ai rezultatului.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între brațele de tratament. În rândul celor 188 de pacienți, vârsta mediană a fost de 66 de ani (interval: 28 până la 82); 76% au fost bărbați; **100% au fost de rasă asiatică.** Pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (49%) sau 1 (51%); 87% au avut adenocarcinom gastric și 13% au avut adenocarcinom al JGE; 76% au fost IHC 3+ și 23% au fost IHC 2+/ISH pozitiv; 54% au avut metastaze hepatice; 29% au avut metastaze pulmonare; suma diametrelor leziunilor țintă a fost de < 5 cm la 47%, ≥ 5 și < 10 cm la 30% și ≥ 10 cm la 17%; **la 55% dintre pacienți s-au administrat două linii de tratament și la 45% s-au administrat trei sau mai multe scheme terapeutice anterioare în contextul avansat local sau metastatic.**

Rezultatele de eficacitate pentru Enhertu (termen de întrerupere a colectării datelor: 3 iunie 2020) (n = 126), comparativ cu chimioterapia la discreția medicului (n = 62), au confirmat RRO la 39,7% (ÎI 95%: 31,1, 48,8) față de 11,3% (ÎI 95%: 4,7, 21,9). Rata de răspuns complet a fost de 7,9% față de 0% și rata de răspuns parțial a fost de 31,7% față de 11,3%. Rezultatele de eficacitate suplimentare pentru Enhertu, comparativ cu chimioterapia la discreția medicului, au fost DR mediană de 12,5 luni (ÎI 95%: 5,6, NE) față de 3,9 luni (ÎI 95%: 3,0, 4,9). SFP mediană a fost de 5,6 luni (ÎI 95%: 4,3, 6,9) față de 3,5 luni (ÎI 95%: 2,0, 4,3; rata de risc = 0,47 [ÎI 95%: 0,31, 0,71]). Obiectivul secundar prioritizat SG a fost analizat după apariția a 133 de decese, adică o urmărire mediană de 10,4 luni și a evidențiat un beneficiu al tratamentului cu Enhertu comparativ cu grupul cu chimioterapie (raportul riscului = 0,60). SG mediană a fost de 12,5 luni (ÎI 95%: 10,3, 15,2) în grupul de tratament cu Enhertu și de 8,9 luni (ÎI 95%: 6,4, 10,4) în grupul cu chimioterapie (Figura 6).





No. of Subjects at Risk

DS-8201a	125	115	100	79	62	36	19	11	5	2	0
Phys. Choice	62	54	39	30	17	8	6	1	1	0	0

**Figura 6. Curba Kaplan-Meier pentru criteriul de supraviețuire globală la analiza din 3 iunie 2020 (populația ITT)**

## Profilul de toleranță

### **DESTINY-Gastric01**

Evenimentele adverse (AE) considerate a fi datorate tratamentului au afectat 122 de pacienți (97,6%) din grupul T-DXd și 56 de pacienți (90,3%) din grupul ChT. Cele de gradul  $\geq 3$ , considerate a fi datorate tratamentului, au vizat 75,2% și, respectiv, 43,5% dintre pacienți.

În ceea ce privește EA grave de gradul  $\geq 3$ , cel mai frecvent raportate au fost:

- în grupul T-DXd: neutropenie (n=62; 49,6%), anemie (n=48; 38,4%), leucopenie/limfopenie (n=26/n=15; 20,8%/12%), pierderea poftei de mâncare (n=21; 16,8%) și trombopenie (n=14; 11,2%);
- în grupul ChT: neutropenie și anemie (n=14; 22,6% fiecare), pierderea poftei de mâncare (n=8; 12,9%) și leucopenie (n=7; 11,3%).

În ceea ce privește reacțiile adverse de grad  $\geq 3$  considerate a fi datorate tratamentului, cele mai frecvent raportate în grupul T-DXd au corespuns hematotoxicității (neutropenie, anemie, leucopenie, limfopenie și trombocitopenie). În grupul ChT, acestea au fost în principal cazuri de neutropenie, anemie și leucopenie.

22 de pacienți din grupul T-DXd (17,6%) și 4 pacienți (6,5%) din grupul ChT au întrerupt tratamentul în urma apariției unui AE. Pneumonia inflamatorie difuză și interstițială sunt AE de interes deosebit. Au fost considerate a fi datorate tratamentului la 16 pacienți din grupul T-DXd (12,8%), inclusiv 3 cazuri de gradul 3-4. Un deces a fost



datorat tratamentului cu T-DXd, respectiv un caz de pneumonie. Principala cauză a deceselor a fost progresia bolii (80 (64,0%) și, respectiv, 46 (74,2%) cazuri în fiecare grup).

### Studiul complementar DESTINY-Gastric02

La data de 8 noiembrie 2021, timpul mediu de expunere la tratament a fost de 4,3 luni, comparabil cu cel al studiului DESTINY-Gastric01.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost: greața (67,1%), vărsăturile (44,3%), oboseala (41,8%), anemia (38,0%), diareea (36,7%) și pierderea în greutate (35,4%). Procentul de pacienți care au raportat cel puțin un AE grav sau cel puțin un AE de grad  $\geq 3$  considerat a fi datorat tratamentului a fost de 12,7% și 30,4%. Opt cazuri (10,1%) de boală pulmonară interstițială difuză au fost considerate a fi datorate tratamentului, inclusiv două cazuri care au dus la decesul unui pacient. Unsprezece pacienți au decedat în urma unui AE, inclusiv două decese considerate a fi datorate tratamentului.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS - Franța

Comisia de Transparență, prin avizul aprobat la data de 24 mai 2023, acordă un **beneficiu important** pentru medicamentul ENHERTU (trastuzumab deruxtecan), pentru indicația de monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu **adenocarcinom gastric sau de joncțiune esofagogastrică (GEJ) în stadiu avansat HER2- pozitiv, care au primit anterior cel puțin două linii de tratament, inclusiv trastuzumab** și un **beneficiu insuficient** în alte situații, respectiv **ca linia a 2-a de tratament**.

Luând în considerare următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității, în studiul de faza II DESTINY-Gastric01, al tratamentului cu T-DXd față de irinotecan sau paclitaxel (TPC), în ceea ce privește:

- Rata de raspuns obiectiv (obiectiv primar) cu o diferență de + 37,0% (IC 95%); = [41,9; 60,5] în grupul T-DXd și IC 95% = [6,4; 26,2] în grupul TPC;  $p < 0,0001$  în favoarea T-DXd,
- Supraviețuirea globală (obiectiv secundar ierarhic) cu un diferență de + 4,1 luni (HR = 0,59, 95% CI: [0,39; 0,88];  $p=0,0097$ ) în favoarea T-DXd;

- nevoia medicală insuficient acoperită, în măsura în care eficacitatea LONSURF (trifluridină/tipiracil) este limitată, cu valori mediane ale supraviețuirii fără progresie și ale supraviețuirii globale reduse;

și în pofida:



- absenței demonstrației de superioritate a tratamentului T-DXd față de comparatorul LONSURF (trifluridină / tipiracil);
- incertitudinilor referitoare la transpozabilitatea rezultatelor studiului DESTINY-Gastric01 realizat doar în Asia;
- hematotoxicității crescute (neutropenie, anemie, leucopenie, limfopenie și trombocitopenie);
- riscului de pneumonie interstițială difuză/pneumonie inflamatorie, identificat ca risc semnificativ în PGR (Plan de Gestiune a Riscului);
- absenței impactului demonstrat asupra calității vieții (criteriu explorator),

Comisia consideră că ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) oferă o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV) în strategia terapeutică actuală ca **terapie de linia a 3-a și ulterioare**, care include și terapia cu LONSURF (trifluridină / tipiracil).

Având în vedere absența datelor comparative, locul ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) față de alternativa terapeutică disponibilă (LONSURF [trifluridină / tipiracil]) nu poate fi specificat.

Făcând referire la indicația autorizată conform RCP ENHERTU, dar care nu este propusă pentru rambursare și luând în considerare datele actuale de eficacitate, **ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) nu este recomandat în monoterapie ca tratament de linia a 2-a la pacienții adulți cu adenocarcinom gastric sau GEJ HER2-pozitiv în stadiu avansat.**

La data de 20 iulie 2023, HAS emite **decizia 2023.0276/DC/SEM** de reînnoire a autorizației de acces precoce pentru medicamentul ENHERTU, pentru o perioadă de 12 luni, pentru indicația „tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau joncțiunea esofagogastrică (GEJ) HER2 pozitiv local avansat sau metastatic care au primit anterior cel puțin două linii de tratament, inclusiv trastuzumab, la recomandarea unei comisii de consultare multidisciplinară”.

### [NICE/SMC](#)

Conform informației publicate pe site-ul NICE la data de 6 aprilie 2023, NICE nu poate face o recomandare cu privire la utilizarea trastuzumab deruxtecan în cadrul NHS pentru tratamentul cancerului gastric sau de joncțiune gastroesofagiană nerezecabil sau metastatic HER2-pozitiv, după un regim anterior bazat pe anti-HER2 la pacienții adulți, deoarece Daiichi Sankyo UK a confirmat că nu intenționează să depună dosarul pentru evaluare în acest moment. Daiichi Sankyo UK consideră că colectarea de dovezi suplimentare din studiile clinice DESTINY-Gastric le vor permite să ofere o prezentare mai cuprinzătoare a dovezilor pentru această evaluare.

Pe site-ul SMC nu este publicat un raport de evaluare pentru ENHERTU, pentru indicația de la punctul 1.9, până la data prezentei evaluări.

**IQWIG/G-BA**

Concluziile raportului de evaluare IQWIG A23-08/26.04.2023 referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional al ENHERTU, comparativ cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația de la punctul 1.9 sunt prezentate în tabelul nr. 3 de mai jos.

**Tabel nr. 3: Trastuzumab deruxtecanum - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional**

<b>Indicație</b>	<b>Terapia comparativă adecvată<sup>a</sup></b>	<b>Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional</b>
<i>Adulți cu adenocarcinom avansat de joncțiune gastrică sau gastroesofagiană HER2-pozitiv (GEJ) care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie<sup>b</sup></i>	<i>Terapie conform recomandărilor medicale<sup>c</sup></i>	<b>Beneficiul adițional nu este dovedit</b>
<i>Adulți cu adenocarcinom avansat de joncțiune gastrică sau gastroesofagiană HER2-pozitiv (GEJ) care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv trastuzumab<sup>b</sup></i>	<i>Trifluridin/Tipiracil</i>	<b>Beneficiul adițional nu este dovedit</b>

*a. Este prezentată terapia de comparație adecvată specificată de G-BA  
 b. Conform G-BA, se presupune că domeniul de aplicare al indicației include pacienți cu un stadiu inoperabil local avansat sau metastatic al bolii.  
 c. Conform G-BA, terapia sistemică este recomandată în statusul actual al bolii. În conformitate cu statutul de aprobare, substanța activă ramucirumab sau asocierea ramucirumab + paclitaxel pot fi luate în considerare în acest scop. Substanțele active irinotecan, docetaxel și paclitaxel (ca monoterapie) nu sunt aprobate pentru această indicație. Există o discrepanță între medicamentele aprobate pentru această indicație și cele recomandate în ghiduri. Conform G-BA, următoarele opțiuni de tratament sunt considerate comparatori adecvați în domeniul de aplicare al terapiei, conform recomandărilor medicale: irinotecan, docetaxel, paclitaxel, ramucirumab în asociere cu paclitaxel. Potrivit G-BA, beneficiul adițional poate fi obținut prin comparație cu una dintre opțiunile de terapie menționate ca parte a unui singur studiu de comparație.*

Decizia G-BA publicată la data de 12.09.2023 referitoare la beneficiul adițional al terapiei cu ENHERTU în raport cu terapia de comparație adecvată, pentru indicația „Enherthu este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau joncțiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv avansat, care au primit un regim anterior pe bază de trastuzumab”, este după cum urmează:

a) Adulți cu adenocarcinom avansat de joncțiune gastrică sau gastroesofagiană HER2-pozitiv (GEJ) care au primit anterior trastuzumab ca terapie de primă linie

Terapie comparativă adecvată (ACT): Docetaxel sau Irinotecan sau Paclitaxel sau Ramucirumab în asociere cu paclitaxel.

Beneficiul adițional al ENHERTU în raport cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

b) Adulți cu adenocarcinom avansat de joncțiune gastrică sau gastroesofagiană HER2-pozitiv (GEJ) care au fost tratați cu cel puțin două scheme de tratament anterioare, inclusiv trastuzumab

Terapie comparativă adecvată (ACT): Trifluridin/Tipiracil

Beneficiul adițional al ENHERTU în raport cu terapia de comparație adecvată: **un beneficiu adițional nu este dovedit.**

### 3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Făcând referire la prevederile Anexei nr.3, pct.d) ale OMS nr. 861/2014 actualizat, punctajul pentru acest criteriu de evaluare se acordă pe baza declarației pe proprie răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pentru indicația supusă evaluării:

*„d) dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene - declarația pe propria răspundere a deținătorului autorizației de punere pe piață cu privire la țările în care se rambursează medicamentul pe indicația respectivă;”*

Având în vedere că această evaluare a fost inițiată din oficiu, iar AstraZeneca nu a depus o solicitare de evaluare pentru această indicație până la data prezentului raport, DETM nu are posibilitatea de acordare a unui punctaj pentru acest criteriu de evaluare.

### 4. COSTURILE TERAPIEI

Conform datelor prezentate anterior, indicația terapeutică supusă evaluării cuprinde 2 populații de pacienți, respectiv:

P1 – Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonctiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv, avansat, care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie (pentru care ENHERTU reprezintă terapie de linia a 2-a);

P2 - Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonctiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv, avansat, care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv trastuzumab (pentru care ENHERTU reprezintă terapie de linia a 3-a și ulterioare).

Luând în considerare recomandările ghidurilor ESMO 2022 de tratament ale cancerului gastric prezentate anterior, terapiile de linia a 2-a pentru tratamentul cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic sunt următoarele:

- ramucirumab+paclitaxel (pacienți fără contraindicații pentru ChT sau terapia antiangiogenică)
- ramucirumab monoterapie (pacienți cu contraindicații la ChT)
- monoterapie cu taxani (paclitaxel, docetaxel) sau irinotecan (pacienți cu contraindicații la terapia antiangiogenică)
- pembrolizumab în monoterapie (pacienți ce prezintă MSI-H/dMMR).



Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c) este următoarea:

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”.

Conform ordinului de protocoale terapeutice OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat, indicațiile rambursate ale ramucirumab ca terapie de linia a 2-a a cancerului gastric sunt următoarele:

„**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM**

**I. Indicații:**

**A. Cancer gastric**

1. **În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de jonctiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.**
2. **Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de jonctiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat.(...)”.**

Remarcăm că ramucirumab+paclitaxel sau ramucirumab în monoterapie nu respectă definiția comparatorului prezentată anterior, deoarece terapiile se adresează unei populații de pacienți tratați în prima linie cu ChT pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină, populație diferită de P1, populația de pacienți tratați în prima linie cu trastuzumab.

Paclitaxel, Oxaliplatin și Irinotecan nu au autorizație de punere pe piață (APP) pentru tratamentul cancerului gastric și GEJ avansat (11;12;14), iar Docetaxel este inclus în Listă în P3:Programul national de oncologie, însă are APP doar ca terapie de linia 1 în tratamentul cancerului gastric și GEJ metastazat (13).

Pembrolizumab se adresează specific populației de pacienți cu cancer gastric, de intestin subțire sau biliar, nerezecabil sau metastatic, **ce prezintă MSI-H/dMMR** și nu este rambursat în Listă pentru această indicație; prin urmare nu poate fi considerat comparator (10).

**În concluzie, DETM nu a identificat un comparator relevant pentru ENHERTU, ca terapie de linia a 2-a pentru populația P1 – Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonctiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-positiv, avansat, care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie.**



În acest context, evaluarea ENHERTU ca terapie de linia a 2-a se va realiza conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7 din OMS nr. 861/2014 actualizat.

Luând în considerare recomandările ghidurilor ESMO 2022 de tratament ale cancerului gastric prezentate anterior, terapiile de linia a 3-a și ulterioare pentru tratamentul cancerului gastric nerezecabil avansat/metastatic sunt următoarele:

- Trifluridină-tipiracil
- Tratamente alternative cu un taxan sau irinotecan.

Conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este rambursat în Listă pentru indicația neoplasm gastric metastatic și GEJ, conform protocolului terapeutic de mai jos:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)”**

#### **I. INDICAȚIE:**

##### **A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior**

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

##### **B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior**

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/metastatică.

Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat și tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2.

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE:**

##### **2. Pentru indicația prevăzută la pct. B**

- Diagnostic de neoplasm gastric în stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente(\*) incluzând chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, săruri de platină, taxani sau irinotecan și **terapie țintită asupra (HER2) dacă pacientul este HER2 pozitiv** și/sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 dacă terapiile sunt disponibile și pacienții eligibili (dacă nu există contraindicații pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1
- Progresie după cel puțin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacienții care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienți care au înregistrat progresie într-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

(\*) Pot fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvantă, (chimioterapie sau chimioradioterapie) dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

#### **II. CRITERII DE EXCLUDERE:**



- *Insuficiența renală severă*
- *Insuficiența hepatică moderată sau severă*
- *Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.*

### III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

#### Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM ) pentru adulți, atât pentru indicația prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută la pct. B este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

**Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)**

Doza de inițiere	SC (m <sup>2</sup> )	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

#### Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.(...)”.

Pe baza datelor prezentate anterior, terapiile cu taxani sau irinotecan nu pot fi validate ca și comparatori, atât pentru tratamentul cu ENHERTU care se adresează populației P1 ca terapie de linia a 2-a, cât și pentru tratamentul cu ENHERTU care se adresează populației P2 ca terapie de linia a 3-a și ulterioare.

DETM consideră că Trifluridin-Tipiracil corespunde definiției comparatorului pentru ENHERTU pentru linia a 3-a și ulterioare de tratament al cancerului gastric și GEJ avansat HER2-pozitiv; conform protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 134 prezentat anterior, acesta are o indicație rambursată mai largă și se adresează și pacienților adulți cu cancer gastric și GEJ avansat HER2-pozitiv, ca linia a 3-a de tratament și ulterioare, care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare de tratament, care a inclus și un regim anti HER2, respectiv populației P2 de pacienți (P2 - Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv, avansat, care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv trastuzumab).

În acest context, evaluarea ENHERTU ca terapie de linia a 3-a se va realiza conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4 din OMS nr. 861/2014 actualizat.

**Tabel nr. 4: Calculul costurilor terapiei (linia a 3-a și ulterioare de tratament cu ENHERTU)**

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)	Costuri față de comparator(%)
Trastuzumabum Deruxtecanum	Enhertu 100 mg pulb pt conc pt sol perf	Cutie x 1 fl x 10 ml (100 mg)	8.578,43	8.578,43	<b>874.999,86</b>	<b>+ 474,39</b>
Trifluridinum- Tpiracilum	Lonsurf 15 mg/6,14 mg cpr film	Cutie x 20 cpr film	2514,25	125,71	<b>152.335,36</b>	-
Trifluridinum- Tpiracilum	Lonsurf 20 mg/8,19 mg cpr film	Cutie x 20 cpr film	3328,71	166,44		

În calculul costurilor terapiei s-a luat în considerare un pacient adult cu o înălțime H = 1,77m și o greutate G = 85,1kg, căruia îi corespunde o suprafață corporală S = 2,024m<sup>2</sup> (Average height for men and women worldwide (worlddata.info)).

#### Calculul costurilor terapiei cu ENHERTU

Conform RCP: Doza recomandată de Enhertu este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Cost anual terapie: 17 cicluri x 6 fl x 8.578,43 lei = 874.999,86 lei

#### Calculul costurilor terapiei cu LONSURF

Conform protocolului terapeutic corespunzător DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM): Doza recomandată pentru adulți este de 35 mg/m<sup>2</sup>/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1 din protocol). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Cost anual terapie: (2 cpr x 125,71 lei + 2 cpr x 166,44 lei) x 2 x 365/28 x 10 = 152.335,36 lei

Calculul costurilor terapiei cu ENHERTU față de comparatorul LONSURF relevă un **impact bugetar pozitiv**, respectiv terapia cu ENHERTU generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului.

## 5. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

**P1 – Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de jonctiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-positiv, avansat, care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie (pentru care ENHERTU reprezintă terapie de linia a 2-a)**

**5.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni**

Conform informațiilor EPAR ENHERTU (2), supraviețuirea la 5 ani pentru cancerul gastric avansat sau metastatic este de aproximativ 5-20%, supraviețuirea globală mediană fiind mai mică de 1 an.

Rezultatele unui studiu (17) care a inclus 990 de pacienți (714 bărbați și 276 femei) și care a avut ca obiectiv determinarea efectului tipului histologic tumoral asupra ratelor de supraviețuire la pacienții cu cancer gastric local avansat după o intervenție chirurgicală combinată, au evidențiat o mediană a supraviețuirii globale de 12,03 luni per total, iar în particular, o mediană a supraviețuirii globale de 12,85 luni în cazul adenocarcinomului gastric, forma histologică cu prevalența cea mai mare (Tabelul nr. 5).

**Tabel nr.5: Speranța medie de viață a pacienților cu cancer gastric în funcție de formele histologice de creștere a tumorii și de sex**

#	Histological forms (WHO)	Average life expectancy (months)				Median of average life expectancy (months)		5-year survival rate (%)	
		M	±m	95% confidence interval Lower limit	Upper limit	M	±m	M	±m
All patients									
1	Adenocarcinoma	41.21	3.29	34.76	47.66	12.85	0.88	19.33	1.83
2	Small-cell cancer	29.34	28.97	0.00	86.13	0.39	0.05	33.33	27.22
3	Undifferentiated cancer	25.29	3.28	18.87	31.73	9.73	1.26	12.04	2.55
4	Squamous cell cancer	10.79	4.73	1.51	20.07	5.29	1.74	-	-
	Total	37.51	2.69	32.24	42.78	12.03	0.69	17.32	1.49
Men									
5	Adenocarcinoma	37.99	3.59	30.95	45.04	12.03	0.84	17.52	2.05
6	Small-cell cancer	0.36	0.03	0.29	0.43	0.33	-	-	-
7	Undifferentiated cancer	24.74	4.03	16.85	32.62	8.45	0.98	12.53	3.27
8	Squamous cell cancer	6.57	2.48	1.72	11.42	5.29	2.37	-	-
	Total	35.13	3.02	29.21	41.05	11.28	0.77	16.113	1.72
Women									
9	Adenocarcinoma	50.45	7.48	35.786	65.11	14.69	1.76	24.69	3.96
10	Small-cell cancer	87.29	0.00	87.29	87.29	87.29	-	1.00	0.01
11	Undifferentiated cancer	26.33	5.46	15.62	37.04	12.13	1.66	11.47	4.06
12	Squamous cell cancer	40.34	0.00	40.34	40.34	40.34	-	-	-
	Total	43.75	5.70	32.58	54.93	14.17	1.43	20.46	2.99

De asemenea, rezultatele studiului pivot ToGA, de evaluare a eficacității și siguranței Herceptin (Trastuzumab) + ChT ca terapie de linia 1, comparativ cu ChT, la pacienții cu cancer gastric avansat inoperabil sau recurent și/sau metastatic cu supraexpresia tumorală HER2 au demonstrat un câștig absolut de 2,7 luni pentru mediana supraviețuirii globale (obiectivul principal) cu asocierea HERCEPTIN + chimioterapie, respectiv 13,8 luni versus 11,1 luni; HR = 0,74; 95% CI [0,60-0,91]; p = 0,0046.

*Prin urmare, putem afirma că terapia cu ENHERTU de linia a 2-a pentru adenocarcinomul gastric și GEJ avansat, HER2 pozitiv, reprezintă singura alternativă terapeutică la pacienții au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.*

**5.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:**

**a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau**

**b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni**

Făcând referire la rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Gastric02, respectiv rata de răspuns obiectiv, RRO, (obiectiv principal) evaluată de un comitet de revizuire independent (CRI) a fost de 41,8% (IC95 %: [30,8 ; 53,4], cu o mediană a duratei răspunsului, DR de 8,1 luni (IC 95%: 5,9; NE), iar obiectivele secundare exploratorii, supraviețuirea mediană fără progresie (SFP) a fost de 5,6 luni (IC 95%: [4,2; 8,3]) și supraviețuirea globală mediană (SG) a fost de 12,1 luni (IC 95%: [9,4; 15,4]), putem afirma faptul că *terapia cu Trastuzumabum Deruxtecanum crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.*

**5.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale**

Conform Orphanet, adenocarcinomul gastric și GEJ HER2 pozitiv, avansat, nu este clasificat ca fiind o boală rară, însă reprezintă o afecțiune gravă și cronică care pune viața pacienților în pericol.

Statisticile GLOBOCAN România 2022 (18) situează cancerul gastric pe a 6-lea loc ca incidență și mortalitate din totalul cancerelor, cu o incidență anuală de 3823 cazuri și o prevalență la 5 ani de 5371 cazuri. Având în vedere că 95% din totalitatea cancerelor gastrice sunt reprezentate de adenocarcinoame (2), obținem o incidență de 3632 și o prevalență de 5102 cazuri de adenocarcinoame gastrice și GEJ.

La momentul diagnosticului, aproximativ 30% dintre cazurile incidente se află în stadiul metastatic, respectiv 1090 cazuri. Considerăm estimativ același procent de 30% și pentru cazurile prevalente cu metastaze (1531). Din restul procentului de 70% din cazurile incidente + prevalente (2542+3571), diagnosticate într-un stadiu localizat, 35 până la 80% (4890) vor prezenta recidive, dintre care 90% sunt cu metastaze (4401)(5). Se obține un total de 7022 cazuri de adenocarcinoame gastrice și GEJ în stadiul avansat.

Aproximativ 20% din adenocarcinoamele gastrice supraexprimă HER2 (2), respectiv un total de 1404 cazuri de adenocarcinoame gastrice și GEJ în stadiul avansat cu supraexpresia HER2.

Nu există date precise și robuste cu privire la procentul de pacienți care progresează după o 1 linie și după o a 2-a linie de tratament, însă, conform estimărilor existente, procentul de pacienți care primesc o a doua linie de tratament este de aproximativ 50% (702 cazuri) (5).

Raportat la populația totală a României de 19.031.330 locuitori (18), maximum de 5 cazuri dintr-o populație de 10.000 locuitori, reprezintă 9516 cazuri. Ca urmare, numărul de 702 cazuri de pacienți cu adenocarcinom gastric +

GEJ avansat cu HER2 pozitiv, care primesc o a 2-a linie de tratament reprezintă 0,37 cazuri la 10.000, respectiv sub pragul maxim de 5 la 10.000.

În concluzie, adenocarcinomul gastric + GEJ avansat, HER2+ reprezintă o afecțiune gravă, cronic debilitantă, care pune viața pacienților în pericol, nu reprezintă o boală rară, însă care, conform statisticilor naționale se încadrează în procentul ce definește o boală rară.

## 6. PUNCTAJUL OBȚINUT

### ENHERTU – terapie de linia a 2-a

Pe baza argumentelor prezentate la Cap. 4, punctajul pentru populația de pacienți P1 – Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv, avansat, care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie (pentru care ENHERTU reprezintă terapie de linia a 2-a), se va acorda conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr.7.

**Tabelul nr. 7 – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 3 – insuficient din partea HAS	0
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau <b>nu există raport</b>	0
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	-
<b>4. Stadiul evolutiv al patologiei</b>	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10



4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	10
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>

### **ENHERTU – terapie de linia a 3-a și ulterioare**

Pe baza argumentelor prezentate la Cap. 4, punctajul pentru populația de pacienți P2 - Pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-positiv, avansat, care au primit cel puțin 2 regimuri anterioare, inclusiv trastuzumab (pentru care ENHERTU reprezintă terapie de linia a 3-a și ulterioare), se va acorda conform criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului nr. 4.

**Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi**

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul negativ din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care <b>nu s-a emis un raport de evaluare</b>	0
2.6. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care nu s-a emis raport de evaluare	0
<b>3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)</b>	-
<b>4. Costurile terapiei</b>	
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 3% costuri față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	0
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>





## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum, pentru indicația „*Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab*”, **nu întrunește punctajul de includere** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

DETM reamintește următoarele aspecte:

- Enhertu a fost inițial și este în prezent aprobat de către European Medicines Agency (EMA) în baza unei **autorizații de introducere pe piață condiționată (CMA)**. Deoarece nu sunt disponibile date complete despre medicament pentru această extindere de indicație, a fost acordată o autorizație de introducere pe piață condiționată.
- **Conform informațiilor EPAR ENHERTU (2), raportul general Beneficiu/Risc al trastuzumab-deruxtecan pentru tratamentul de linia a 2-a al GC/GEJC este pozitiv, sub rezerva obligațiilor și condițiilor specifice impuse pentru a obține date clinice suplimentare, pentru generarea unui set complet al acestor date de eficacitate și siguranță.** În consecință, **studiul în curs de desfășurare DESTINY-Gastric04 (DS8201-A-U306)**, un RCT de fază III de comparație trastuzumab deruxtecan versus ramucirumab + paclitaxel la populația de 2L, inclusiv pacienții din UE și SUA, **este impus ca o obligație specifică (SOB) în anexa II a avizului adoptat de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)**. Rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Gastric04 sunt estimate a fi disponibile la data de 31 decembrie 2025.
- Subliniem faptul că, pacienții români diagnosticați cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (GEJ) HER2 pozitiv, metastazat și/sau nerezecabil, care au progresat în timpul sau după o terapie anterioară pe bază de trastuzumab și care necesită tratament cu ENHERTU, au posibilitatea de a se înrola în studiul DESTINY–Gastric04 (NCT04704934), cu respectarea criteriilor de includere și excludere ale acestui studiu. Studiul se află în desfășurare în următoarele centre din România: Baia-Mare (SC Oncopremium - Team SRL), București (Institutul Oncologic Prof.Dr. Alexandru Trestioreanu București IOB), Cluj-Napoca (SC Medisprof SRL), Craiova (Centrul de Oncologie Sf.Nectarie), disponibile la următorul link, pe site-ul ClinicalTrials.gov:

*Study Details | Trastuzumab Deruxtecan for Subjects With HER2-Positive Gastric Cancer or Gastro-Esophageal Junction Adenocarcinoma After Progression on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04) | ClinicalTrials.gov.*



**Referințe bibliografice:**

1. RCP ENHERTU (*Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan (europa.eu)*)
2. EPAR ENHERTU (*Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan (europa.eu)*)
3. Ghidurile ESMO-cancerul gastric (*Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*; [annals.foncology.org](https://annals.foncology.org))
4. NCCN 2024 (*Guidelines Detail (nccn.org)*)
5. AVIZ HAS (*ENHERTU 100 mg, (has-sante.fr)*)
6. Decizie HAS 20.07.2023 (*Microsoft Word - DC\_2023\_0276\_SEM\_ENHERTU\_RENOUVELLEMENT\_POSTAMM\_AP226\_CD\_20230720\_VD (has-sante.fr)*)
7. NICE GUIDELINE (*Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer after anti-HER2 treatment (terminated appraisal) (nice.org.uk)*)
8. Raport de evaluare IQWiG (*A23-08 - Trastuzumab-Deruxtecan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 (iqwig.de)*)
9. Decizie G-BA (*Beschluss (g-ba.de)*)
10. RCP KEYTRUDA (*Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu)*)
11. RCP PACLITAXEL ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP\_8588\_04.02.16.pdf)
12. RCP OXALIPLATIN ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP\_10763\_25.05.18.pdf)
13. RCP DOCETAXEL ACCORD ([https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222162003/anx\\_162003\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222162003/anx_162003_ro.pdf))
14. RCP IRINOTECAN ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP\_14198\_08.12.21.pdf)
15. RCP LONSURF (*Lonsurf, INN-trifluridine/tipiracil (europa.eu)*)
16. RCP HERCEPTIN (*Herceptin, INN-trastuzumab (europa.eu)*)
17. Galician medical journal 2017-Features of Histological Forms of Tumor Growth in Patients Who Underwent Combined Surgery for Stomach Cancer ((PDF) *Features of Histological Forms of Tumor Growth in Patients Who Underwent Combined Surgery for Stomach Cancer (researchgate.net)*)
18. GLOBOCAN 2022 ROMANIA ([642-romania-fact-sheet.pdf \(who.int\)](#))

Raport finalizat in data de: 26.03.2024

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**