MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TUCATINIBUM

INDICAȚIA: TUKYSA este indicat în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

Data depunerii dosarului	**31.08.2022**
Numărul dosarului	**12617**

PUNCTAJ: 85

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI**:** TUCATINIBUM

1.2. DC: TUKYSA 50 mg comprimate filmate, TUKYSA 150 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC**:** L01EH03

1.4. Data eliberării APP: 11 februarie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Seagen B.V. Olanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

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

Forma farmaceutică	comprimate filmate	comprimate filmate
Concentraţia	**50 mg**	**150 mg**
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. OPA/Al/PVC x **88 compr. film.**	Cutie cu blist. OPA/Al/PVC x **84 compr. film.**

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 443/2022:

Denumire Comercială	**TUKYSA 50 mg comprimate filmate**	**TUKYSA 150 mg comprimate filmate**
Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**11042,11 lei**	**31857,08 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	**125,48 lei**	**379,25 lei**

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

TUKYSA este indicat în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TUKYSA trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată este de 300 mg tucatinib (două comprimate de 150 mg) administrate de două ori pe zi continuu în asociere cu trastuzumab și capecitabină, în dozele descrise în tabelul 1. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină. Componentele tratamentului pot fi administrate în orice ordine.

Tabelul 1: Recomandări privind dozele

Tratament	Doză	Zile de tratament	Interval de timp față de aportul alimentar
Tucatinib	300 mg oral de două ori pe zi	Continuu	În timpul mesei sau în afara acesteia
Capecitabină	1000 mg/m^2 oral de două ori pe zi	Zilele 1-14 o dată la 21 zile	În interval de 30 minute după o masă
Trastuzumab			
Administrare intravenoasă			
Doza inițială	8 mg/kg intravenos	Ziua 1	
Dozele ulterioare	6 mg/kg intravenos	O dată la 21 zile	Nu este cazul
SAU			
Administrare subcutanată	600 mg subcutanat	O dată la 21 zile	

Tratamentul cu TUKYSA trebuie continuat până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie să ia doza următoare la momentul programat în mod obișnuit.

Modificarea dozei

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienții cu reacții adverse sunt prezentate în Tabelele 2 și 3. Consultați RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicitățile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

Tabelul 2: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse

Nivelul dozei	Doza de Tucatinib
Doza inițială recomandată	300 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	250 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg de două ori pe zi
A treia reducere a dozei	150 mg de două ori pe zi[1]

1.Administrarea TUKYSA trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

Tabelul 3: Recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse

Reacție adversă	Severitate[1]	Modificarea dozei de tucatinib
Diaree	Gradele 1 și 2	Nu este necesară modificarea dozei.
	Gradul 3 fără tratament antidiareic	Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat. Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia la același nivel al dozei.
	Gradul 3 cu tratament antidiareic	Se inițiază sau se intensifică tratamentul medical adecvat. Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Gradul 4	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
Valori crescute ale ALT, AST sau bilirubinei[2]	Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 1 (>LSVN-1,5 × LSVN)	Nu este necesară modificarea dozei.
	Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 2 (>1,5-3 × LSVN)	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia la același nivel al dozei.
	Creștere a valorilor ALT sau AST de gradul 3 (>5-20 × LSVN) SAU Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 3 (>3-10 × LSVN)	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Creștere a valorilor ALT sau AST de gradul 4 (>20 × LSVN) SAU Creștere a valorilor bilirubinei de gradul 4 (>10 × LSVN)	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
	Valori ale ALT sau AST >3 × LSVN ȘI Valoarea bilirubinei >2 × LSVN	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.
Alte reacții adverse	Gradele 1 și 2	Nu este necesară modificarea dozei.
	Gradul 3	Administrarea tucatinibului se întrerupe până la revenirea la ≤ gradul 1, apoi se reia la următorul nivel mai redus al dozei.
	Gradul 4	Administrarea tucatinibului se oprește definitiv.

1. Grade pe baza criteriilor terminologice comune pentru evenimente adverse, versiunea 4.03, ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute)

2. Abrevieri: LSVN = limita superioară a valorilor normale; ALT = alaninaminotransferază; AST = aspartataminotransferază

Administrare concomitentă cu inhibitori ai CYP2C8

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8 trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza inițială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior inițierii inhibitorului. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de TUKYSA trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥65 ani Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienți cu vârsta peste 80 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TUKYSA la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

TUKYSA este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de înghițire.

TUKYSA trebuie administrat la intervale de aproximativ 12 ore, la aceeași oră în fiecare zi, în timpul meselor sau în afara acestora. TUKYSA poate fi administrat concomitent cu capecitabina.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

HAS

Comisia de Transparență a acordat, prin avizul aprobat la data de 2 iunie 2021, un **beneficiu terapeutic important** medicamentului cu DC TUKYSA (tucatinib) pentru indicația de la punctul 1.9. Opinia Comisiei este favorabilă rambursării *asocierii tucatinib cu trastuzumab și capecitabină, pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân HER2 pozitiv avansat local sau metastatic, care au primit anterior cel puțin 2 tratamente anti-HER2*. Comisia de transparență consideră că asocierea TUKYSA (tucatinib) cu trastuzumab și capecitabină oferă o îmbunătățire moderată a beneficiului real (ASMR III) în comparație cu asocierea trastuzumab cu capecitabină.

Locul în strategia terapeutică:

Conform standardelor europene (ESMO 2020) și franceze, tratamentul de primă linie al cancerului de sân metastatic HER2+ se bazează pe utilizarea a două medicamente anti-HER2: trastuzumab și pertuzumab combinate cu chimioterapie pe bază de taxani (docetaxel sau paclitaxel). Pentru a doua linie, opțiunea recomandată este KADCYLA (trastuzumab emtansine). Alte opțiuni precum lapatinib/capecitabină și trastuzumab/lapatinib, sunt considerate

alternative în acest stadiu al bolii. Chimioterapia, în special pe bază de capecitabină (XELODA și generice) este recomandată, de asemenea, în combinație cu trastuzumab (HERCEPTIN și biosimilare) pe baza recomandărilor validate (ESMO) în tratamentul pacienților adulți cu cancer de sân HER2+ nerezecabil sau metastatic, care au primit cel puțin două linii anterioare de terapie anti-HER2.

Locul medicamentului:

Având în vedere superioritatea privind supraviețuirea globală, demonstrată de adăugarea TUKYSA (tucatinib) la trastuzumab și capecitabină, în comparație cu trastuzumab plus capecitabină în monoterapie, asocierea TUKYSA (tucatinib) cu trastuzumab și capecitabină este opțiunea de tratament cea mai indicată pentru pacienții adulți aflați în tratamentul de linia a 3-a după eșecul tratuzumab/pertuzumab asociat cu un taxan și apoi cu trastuzumab emtansine. Comisia subliniază că aceste rezultate au fost obținute de o populație care a inclus pacienți cu metastaze cerebrale (aproximativ jumătate dintre pacienții din studiu).

Alegerea unui tratament de linia a 3-a la pacienții adulți cu cancer de sân HER2 pozitiv local avansat sau metastazat trebuie să țină cont în special de nivelul dovezilor care demonstrează eficacitatea, precum și profilul de toleranță al tratamentelor disponibile. În special, în ceea ce privește TUKYSA (tucatinib) în asociere cu trastuzumab și capecitabină, această alegere trebuie să ia în considerare demonstrarea unei creșteri a supraviețuirii globale în comparație cu combinația trastuzumab plus capecitabină utilizată în monoterapie, precum și propriul profil de siguranță marcat de tulburări digestive (în special diaree) şi sindromul mână-picior.

Comisia a identificat următorii comparatori relevanți clinic:

- TYVERB (lapatinib), în asociere cu trastuzumab sau capecitabină;
- Chimioterapia, mai ales pe bază de capecitabină, în asociere cu trastuzumab;
- KADCYLA (trastuzumab emtansine, T-DM1) în monoterapie.
- ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) se află în curs de evaluare pentru aceiași indicație ca și TUKYSA.

Populația țintă

Numărul de cazuri noi de cancer de sân la femei în Franța este estimat la 58.459 de cazuri noi în 2018. Proporția pacienților diagnosticați în stadiu metastatic este estimată la 12%, adică 7.015 pacienți. Dintre pacienții diagnosticați în stadiu local și regional, 10% până la 25% vor progresa către stadiul metastatic, adică între 5.144 și 12.861 de pacienți.

Aproximativ 20% dintre pacienții aflați în stadiul metastatic au o tumoare HER2+ și sunt eligibili pentru tratamentul de primă linie, adică între 2.432 și 3.975 de pacienți noi pe an. Potrivit unui studiu ce a cuprins informații din bazele de date ale asigurărilor de sănătate (PMSI), numărul de paciente cu cancer de sân metastatic HER2+ tratați pentru anul 2019 este distribuit după cum urmează:

• 3.224 pacienţi în linia 1
• 1.439 de pacienţi în linia a 2-a

• 2.022 de pacienți în linia a 3-a și mai mult.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 27 Aprilie 2022 raportul de evaluare nr. TA786 al medicamentului Tucatinib cu indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia, ***Tucatinib cu Trastuzumab și Capecitabină este recomandat, în cadrul autorizației sale de introducere pe piață, ca opțiune pentru tratarea cancerului de sân HER2-pozitiv local avansat sau metastatic la adulți după 2 sau mai multe terapii de tratament anti-HER2***, numai dacă firma furnizează tucatinib conform acordului comercial.

Argumentele Comisiei care au stat la baza acestor recomandări:

Tratamentul actual pentru cancerul de sân HER2-pozitiv local avansat sau metastatic după 2 sau mai multe linii de tratament anti-HER2 este chimioterapia. Asocierea de Tucatinib cu Trastuzumab și Capecitabină (”asocierea Tucatinib”) este o altă terapie anti-HER2, care ar putea fi utilizată după 2 sau mai multe linii anti-HER2. Trastuzumab poate fi administrat subcutanat sau intravenos, dar injecția subcutanată este mai ușor de administrat.

Dovezile din studiile clinice arată că asocierea Tucatinib crește atât timpul pe care oamenii îl au înainte ca boala să se agraveze, cât și durata de supraviețuire în comparație cu trastuzumab cu capecitabină. Totuși, trastuzumab cu capecitabină nu este o îngrijire standard în NHS. Compararea indirectă a asocierii tucatinib cu chimioterapia sugerează că poate crește timpul pe care oamenii îl au înainte ca boala să se agraveze, dar și cât de mult trăiesc. Este posibil ca asocierea Tucatinib să îmbunătățească calitatea vieții oamenilor înainte și după agravarea cancerului în comparație cu chimioterapia.

Modelul economic nu ia în considerare toate beneficiile asocierii Tucatinib, în special pentru persoanele cu metastaze cerebrale. Luând în considerare acest lucru, este posibil ca estimările cost-eficacitate pentru asocierea Tucatinib să se încadreze în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Deci, asocierea Tucatinib este recomandată.

Nevoia clinică și calea de tratament

Unele celule canceroase din sân au la suprafața lor niveluri mai ridicate ale unei proteine numite HER2, care le stimulează să crească. Acesta este cunoscut sub numele de cancer de sân HER2-pozitiv. Aproximativ 1 din 5 cancere de sân sunt HER2-pozitive.

Nu există un tratament pentru cancerul de sân metastatic. Tratamentul urmărește oprirea progresiei bolii, prelungirea vieții și menținerea sau îmbunătățirea calității Tucatinibului cu trastuzumab și capecitabină pentru tratarea cancerului de sân avansat HER2-pozitiv după 2 sau mai multe terapii anti-HER2 (TA786) cât mai mult timp posibil. Tratamentul este continuat atâta timp cât funcționează. Tratamentul de primă linie al cancerului de sân metastatic HER2-pozitiv include terapiile anti-HER2 pertuzumab cu trastuzumab și docetaxel sau trastuzumab cu paclitaxel.

Nu există un tratament curativ pentru cancerul de sân metastatic. Tratamentul urmărește oprirea progresiei bolii, prelungirea vieții și menținerea sau îmbunătățirea calității vieții cât mai mult timp posibil. Tratamentul este continuat atâta timp cât funcționează. Tratamentul de primă linie al cancerului de sân metastatic HER2-pozitiv include terapiile anti-HER2 pertuzumab cu trastuzumab și docetaxel sau trastuzumab cu paclitaxel. Trastuzumab emtansine este o terapie anti-HER2 utilizată ca a doua linie de tratament. Experții clinici au explicat că neoplasmul de sân metastatic HER2-pozitiv care a progresat după 2 sau mai multe linii de tratament anti-HER2 se prezintă cu un număr mare de simptome și este rezistent la liniile anterioare de terapie.

Trastuzumab deruxtecan este disponibil numai prin intermediul ”Cancer Drugs Fund” (Fondului pentru medicamente pentru cancer), deci nu este considerat îngrijire standard. În schimb, îngrijirea standard pentru persoanele a căror boală a progresat în timpul sau după 2 terapii anti-HER2 este chimioterapia neținită, inclusiv capecitabină, vinorelbină sau eribulină.

Până la jumătate din persoanele cu cancer HER2-pozitiv pot dezvolta metastaze cerebrale, ceea ce afectează negativ prognosticul și calitatea vieții oamenilor. Metastazele cerebrale pot fi tratate cu radiochirurgie stereotactică sau radioterapie. Experții clinici au explicat că există o limită a numărului acestor tratamente, iar majoritatea oamenilor nu pot urma mai mult de 2 cure de radioterapie din cauza toxicității neurologice. În prezent, nu există alte opțiuni de tratament care să vizeze metastazele cerebrale, deoarece majoritatea tratamentelor cu chimioterapie au o capacitate foarte limitată de a trece din sânge în creier. Comitetul a concluzionat că există o nevoie mare, nesatisfăcută, de tratament anti-HER2 după tratamentul de linia a doua anti-HER2. Acest lucru este important mai ales pentru persoanele care au metastaze cerebrale, deoarece tucatinibul poate traversa bariera hemato-encefalică intactă și poate trata creierul.

SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2398 publicat la data de 17 Ianuarie 2022 pe site-ul SMC, **medicamentul Tucatinib este acceptat pentru utilizare în NHS Scoția pentru indicația precizată la punctul 1.9**. Într-un studiu de fază II, adăugarea de tucatinib la trastuzumab plus capecitabină a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii fără progresie a bolii.

IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 2 Septembrie 2021, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 15 Iunie 2021, pentru medicamentul Tucatinib, pentru indicația de la punctul 1.9, a fost identificat ca și comparator *„terapia conform indicației medicului”*. În cadrul ”*terapiei conform indicației medicului*”, următoarele opțiuni de tratament sunt considerate la fel de potrivite pentru comparație:

- lapatinib cu capecitabină
- trastuzumab cu lapatinib (numai pentru pacienții cu cancer mamar negativ la receptori hormonali)
- trastuzumab în asociere cu capecitabină

Pentru a dovadi beneficiului suplimentar al tucatinibului în combinație cu trastuzumab și capecitabină în comparație cu trastuzumab și capecitabină, compania farmaceutică a prezentat rezultatele studiului controlat randomizat, dublu-orb, în curs de desfășurare, HER2CLIMB.

În Decizia G-BA se menționează **un indiciu de beneficiu suplimentar în cazul tratamentului cu Tucatinib în asociere cu trastuzumab și capecitabină față de comparator**.

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

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Tucatinibum și DC Tukysa este rambursat pentru indicaţia de la punctul 1.9. în **8 state** membre ale Uniunii Europene (Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Olanda, Spania) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

I. RCP TUCATINIBUM

Mecanism de acțiune

Tucatinibul este un inhibitor de tirozin-kinază puternic și selectiv al HER2. În cadrul analizelor de semnalizare celulară, tucatinibul este de >1000 ori mai selectiv pentru HER2 comparativ cu receptorul factorului de creștere epidermică. In vitro, tucatinibul inhibă fosforilarea HER2 și HER3, ceea ce duce la inhibarea semnalizării celulare în aval și a proliferării celulare și induce moartea celulelor tumorale antrenate de HER2. In vivo, tucatinibul inhibă creșterea tumorilor antrenate de HER2, iar asocierea dintre tucatinib și trastuzumab a evidențiat activitate antitumorală îmbunătățită in vitro și in vivo comparativ cu oricare dintre aceste medicamente administrat în monoterapie.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

II. **Ghidul ESMO 2021 de tratament al cancerului mamar HER 2 pozitiv metastatic**

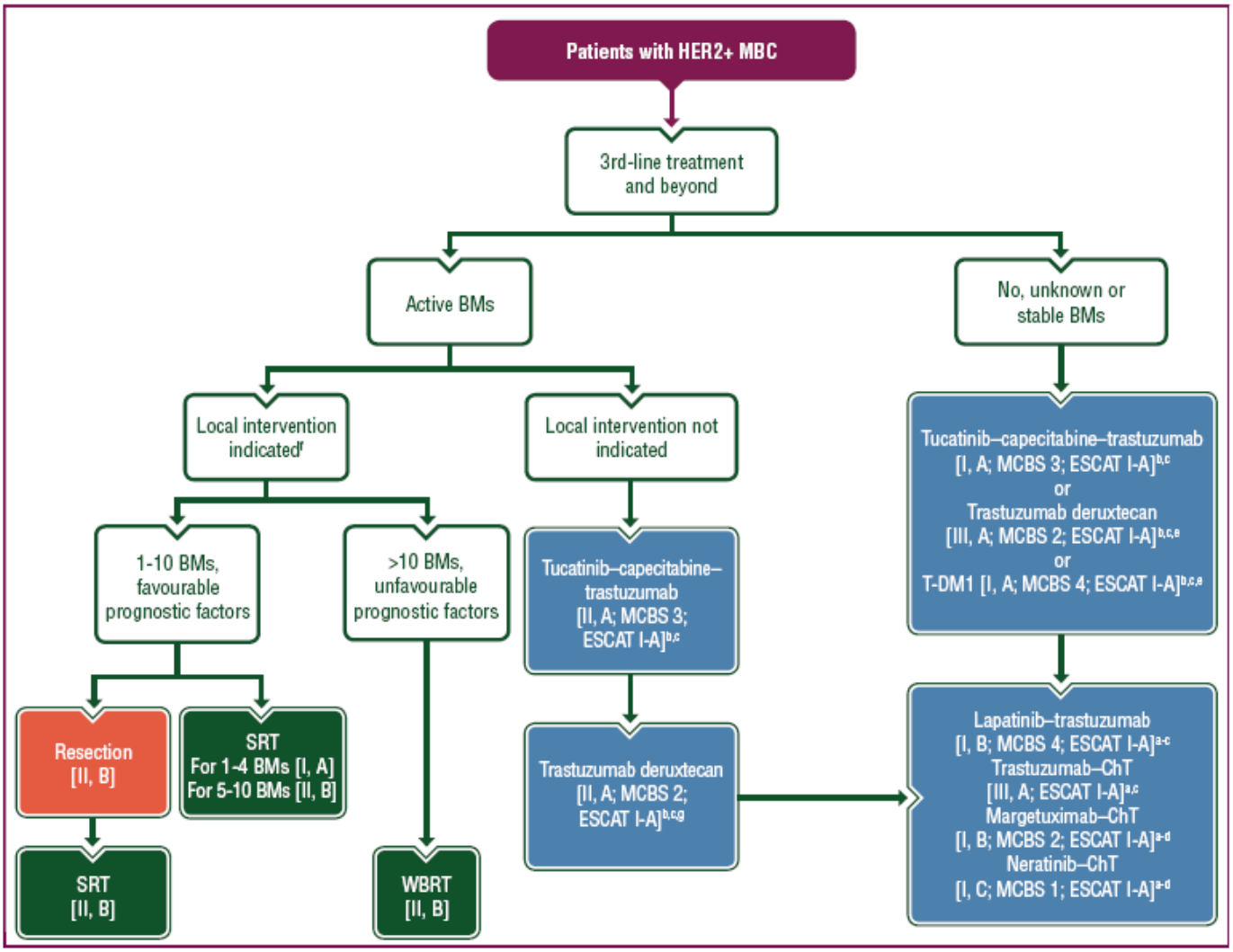


Figure 4. Third-line and beyond treatment of HER2-positive MBC.
Purple: general categories or stratification; red: surgery; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; green: RT; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.
BM, brain metastasis; ChT, chemotherapy; CNS, central nervous system; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MBC, metastatic breast cancer; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; PD, progressive disease; RT, radiotherapy; SRT, stereotactic radiotherapy; T-DM1, ado-trastuzumab emtansine; WBRT, whole brain radiotherapy.
[a] There are no data for any of these combinations after tucatinib- and/or trastuzumab deruxtecan-based therapy.
[b] ESMO-MCBS v1.1[93] was used to calculate scores for new therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/scale-evaluation-forms-v1.0-v1.1/scale-evaluation-forms-v1.1).
[c] ESCAT scores apply to genomic alterations only. These scores have been defined by the guideline authors and validated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group.[89]
[d] FDA approved, not EMA approved.
[e] If not received as second-line therapy.
[f] Keep on current systemic therapy unless PD outside CNS.
[g] If not previously used, including all other drugs that are also a second-line treatment option.

Recomandările de tratament ale ghidurilor ESMO 2021 pentru cancerul mamar metastatic (MBC) HER 2 pozitiv, pentru *linia a treia de tratament și cele ulterioare*, sunt următoarele:

• *Tucatinib - capecitabină - trastuzumab* [I, A; ESMO-MCBS scor v1.1: 3; Scorul ESCAT: I-A], *trastuzumab deruxtecan* [III, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; Scorul ESCAT: I-A] și *trastuzumab emtansine* (T-DM1) [I, A; scor ESMO-MCBS v1.1: 4; scor ESCAT: I-A] sunt considerate a fi cele mai active opțiuni de tratament de linia a treia. Alegerea tratamentului depinde de terapia anterioară de linia a doua, caracteristicile pacientului, profilul de toxicitate și disponibilitatea terapiei;

• În liniile ulterioare de terapie, *lapatinib* reprezintă o opțiune terapeutică bazată pe dovezi, de a fi utilizată de preferință în asocieri (de exemplu, cu capecitabină, trastuzumab sau terapie endocrină) [I, C];

• *Neratinib* [I, C; scor ESMO-MCBS v1.1: 1; scor ESCAT: I-A; aprobat de către FDA, nu este aprobat de EMA] și *margetuximab* [I, B; scor ESMO-MCBS v1.1: 2; scor ESCAT: I-A; aprobat FDA, nu este aprobat de EMA] pot fi luate în considerare ca abordări rezonabile într-un scenariu de ultimă linie. Cu toate că nu există date comparative, pacientele care ar trebui să beneficieze de aceste terapii sunt cele care au epuizat toate opțiunile standard de terapie [V, C]. Cu toate acestea, în MBC HER2-pozitiv, nu există dovezi pentru alternarea unui TKI (*inhibitor de tirozin-kinază selectiv al HER2*) după un alt TKI;

• Terapia continuă pe bază de anti-HER2 reprezintă practica standard clinică curentă pentru pacienții cu tumori HER2-pozitive. Dacă alte terapii anti-HER2 au fost epuizate, nu sunt considerate adecvate sau nu sunt disponibile, trastuzumab ar trebui luat în considerare, odată cu progresia bolii [III, A].

Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, Swixx Biopharma S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Tucatinibum și DC Tukysa pentru indicația *„ TUKYSA este indicat în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică şi pentru care nu există comparator relevant în Listă”.*

Având în vedere:

1. definiția comparatorului conform OMS 1353/2020, Anexa 1, Art.1, lit.c):

”c) ***comparator*** - ***un medicament aferent unei DCI care se află în Lista*** *cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată,* ***care are aceeaşi indicaţie aprobată şi se adresează aceluiaşi segment populaţional sau aceluiaşi subgrup populaţional 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 preţurilor 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 condiţionată, chiar dacă punctajul final obţinut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiţionată;”

2. situația rambursării în România, la data prezentei evaluări, a medicamentelor recomandate de ghidurile ESMO 2021 pentru *linia a treia de tratament a* cancerului mamar metastatic HER2 pozitiv.

a) DCI Trastuzumab Emtansinum este rambursat în Listă, conform:

Protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 144, cod (L01XC14):

” I. Indicaţii:
Trastuzumab emtansine ca monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar HER2-pozitiv:
1. metastatic sau local avansat inoperabil, care au urmat anterior tratament cu trastuzumab şi un taxan), separat sau în asociere. Pacienţii trebuie:*
• să fi urmat anterior tratament pentru boală metastatică sau local avansată, sau
• să fi dezvoltat o recurenţă a bolii în timpul tratamentului adjuvant sau în intervalul a şase luni de la terminarea tratamentului adjuvant.
2. incipient - în cazul tratamentului adjuvant al pacienţilor adulţi care prezintă boala invazivă reziduală la nivel mamar şi/sau al ganglionilor limfatici, după tratamentul neoadjuvant bazat pe taxani şi terapie ţintită anti-HER2.
**) Sau orice alt chimioterapic, conform practicii clinice din România.”*

b) DCI Trastuzumab Deruxtecanum nu este inclus în HG 720/2008 republicată, nefiind rambursat.

c) DCI Lapatinibum este rambursat în Listă, conform

Protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 158, cod (L01XE07):

”Tratamentul cu lapatinib este indicat în neoplasmul mamar:
a) pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm mamar, ale căror tumori exprimă HER2 (ErbB2) în exces în asociere cu un inhibitor de aromatază pentru femeile cu boală metastatică şi receptori hormonali prezenţi (receptori de estrogen [ER] şi/sau de progesteron [PgR]), aflate în postmenopauză, pentru care chimioterapia nu este indicată în prezent. Tumorile care exprimă HER2 (ErbB2) în exces sunt definite de IHC3+ sau rezultat pozitiv după testarea de tip hibridizare in situ ISH pentru HER2;
b) în asociere cu capecitabină, la pacienţi cu neoplasm mamar avansat sau metastatic progresiv în urma unor terapii anterioare, care trebuie să fi inclus antracicline şi taxani şi terapie cu trastuzumab, în context metastatic.”

d) DCI TRASTUZUMABUMUM este rambursat în Listă conform
Protocolului terapeutic corespunzător poziţiei nr. 195, cod (L026C):

" A. Tratamentul cancerului mamar incipient şi avansat local

I. Indicaţii:

a) după intervenţie chirurgicală, chimioterapie (neoadjuvantă sau adjuvantă) şi radioterapie (dacă este cazul);

b) după chimioterapia adjuvantă cu doxorubicină (sau o antraciclină conform practicii clinice din România) şi ciclofosfamidă, în asociere cu paclitaxel sau docetaxel;

c) în asociere cu chimioterapia adjuvantă constând în docetaxel şi carboplatină;

d) în asociere cu chimioterapia neoadjuvantă, urmată de terapia adjuvantă cu trastuzumab pentru boala avansată local (inclusiv inflamatorie) sau tumori cu diametrul > 2 cm."

e) DCI Capecitabinum este inclus în HG 720/2008 republicată, fiind rambursat pentru următoarele indicaţii terapeutice ale neoplasmului mamar, conform RCP:

"- în asociere cu docetaxel pentru tratamentul pacienţilor cu cancer mamar local avansat sau cu cancer mamar metastazat după eşecul chimioterapiei citotoxice. Terapia anterioară trebuie să fi inclus o antraciclină.
- în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor cu cancer mamar local avansat sau metastazat după eşecul terapiei cu taxani şi antraciclină sau pentru care terapia cu antraciclină nu mai este indicată."

putem afirma că DCI *Tucatinibum* reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă *"în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2."*

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni

Având în vedere datele privind supraviețuirea pacienților cu cancer de sân metastatic din:

1. EPAR TUCATINIB :

"Tratamentul pacienților cu cancer de sân HER2+ după progresia boli,i ulterior tratamentului cu T-DM1 rămâne o provocare clinică, iar prognosticul acestor pacienți este scăzut. Nu există un tratament standard și nicio terapie aprobată nu a demonstrat îmbunătățiri semnificative clinic în SFP (supraviețuirea fară progresia bolii) *sau SG(supraviețuirea globală). Schemele de tratament actuale includ continuarea terapiei țintite HER2 cu trastuzumab sau lapatinib în combinație cu chimioterapia citotoxică, cum ar fi capecitabina. Cu toate acestea, eficacitatea acestor terapii în acest stadiu al bolii rămâne modestă, cu SFP mediană raportată de 3,3 până la 4,9 luni* ***SG mediană de 15,8 până la 17,2 luni****. Prin urmare, există o nevoie medicală nesatisfăcută, semnificativă, pentru pacienții cu cancer de sân metastatic HER2+, care au progresat în ciuda faptului că au primit standardul actual de îngrijire, inclusiv 3 agenți anti-HER2 anteriori și sunt necesare urgent opțiuni de tratament mai bune pentru acești pacienți."*

2. Studiul Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis (Dec.2021)

La o urmărire mediană de 29,6 luni, durata mediană a SG a fost de 24,7 luni pentru grupul cu asocierea tucatinib față de 19,2 luni pentru grupul cu asocierea placebo [raportul de risc (RR) pentru deces: 0,73, interval de încredere (IÎ) 95%: 0,59-0,90, P = 0,004] și SG la 2 ani a fost de 51%, respectiv 40%. RR pentru SG din subgrupurile prespecificate au fost în concordanță cu RR pentru populația totală de studiu. Durata mediană a SFP a fost de 7,6 luni pentru grupul cu asocierea tucatinib față de 4,9 luni pentru grupul cu asocierea placebo (RR pentru progresie sau deces: 0,57, IÎ 95%: 0,47-0,70, P <0,00001) și SFP la 1 an a fost de 29% și 14%, respectiv. Combinația de tucatinib a fost bine tolerată, cu o rată scăzută de întrerupere din cauza evenimentelor adverse.

3. Studiul Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? D J A Lobbezoo

Supraviețuire și factori de prognostic

Urmărirea mediană după diagnosticarea bolii metastatice a fost de 37,1 luni (interval 2,1-55,4), 302 pacienți (37%) fiind în viață la sfârșitul perioadei de urmărire. Supraviețuirea mediană a pacienților cu cancer mamar metastatic de novo a fost de 29,4 luni (95% CI 19,3–35,0 luni) comparativ cu 21,1 luni (95% CI 18,7–24,4 luni) pentru pacienții cu cancer de sân metastatic recurent (p=0,14).

putem afirma că DCI Tucatinibum reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă, care se adresează pacienților cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic, cărora li s-au administrat anterior 2 sau mai multe scheme de tratament anti-HER2, cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

I. Conform RCP - Eficacitate și siguranță clinică

*Eficacitatea tucatinibului în asociere cu trastuzumab și capecitabină a fost evaluată în cadrul unui studiu global randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu comparator activ **(HER2CLIMB)**.* Pacienții înrolați aveau cancer mamar HER2 pozitiv nerezecabil, în stadiu avansat la nivel local sau metastatic, cu sau fără metastaze cerebrale, și urmaseră anterior tratament cu trastuzumab, pertuzumab și trastuzumab emtansine (T-DM1) separat sau în asociere,

în context neoadjuvant, adjuvant sau metastatic. Supraexprimarea sau amplificarea HER2 a fost confirmată prin analiză efectuată la laboratorul central.

Pacienții cu metastaze cerebrale, inclusiv pacienții cu leziuni netratate sau evolutive, au fost eligibili pentru a fi înrolați cu condiția să fi fost stabili din punct de vedere neurologic și să nu necesite radioterapie sau intervenție chirurgicală cerebrală imediată.

În total, 612 pacienți au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra tucatinib în asociere cu trastuzumab și capecitabină (N=410) sau placebo în asociere cu trastuzumab și capecitabină (N=202). Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau antecedentele de metastaze cerebrale (da față de nu), de indicele de performanță al Grupului estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) (ECOG) (0 față de 1) și de regiune (SUA, Canada sau restul lumii).

Pacienții aveau o medie de 4 (interval: 2-17) linii anterioare de terapie sistemică și o medie de 3 (interval: 1-14) linii anterioare de terapie sistemică în context metastatic. Tuturor pacienților li se administraseră anterior tratamente pe bază de trastuzumab și trastuzumab emtansine și tuturor pacienților, în afară de doi, li se administrase anterior tratament pe bază de pertuzumab.

Tucatinibul sau placebo, 300 mg oral de două ori pe zi, a fost administrat până la evoluția bolii sau toxicitate inacceptabilă. Trastuzumabul a fost administrat intravenos sub forma unei doze de încărcare de 8 mg/kg în Ziua 1 a Ciclului 1, urmată de o doză de întreținere de 6 mg/kg în Ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior de 21 zile. O opțiune alternativă de administrare pentru trastuzumab a fost o doză fixă de 600 mg administrată subcutanat în Ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 zile. Capecitabina, 1000 mg/m2 administrată oral de două ori pe zi, a fost administrată în Zilele 1-14 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

Criteriul final principal de evaluare l-a constituit supraviețuirea fără evoluția bolii (SFEB), stabilită prin analiză centrală independentă în regim orb (ACIRO) la primii 480 pacienți randomizați. La acest grup de pacienți, durata mediană a expunerii la tucatinib a fost de 7,3 luni (interval <0,1; 35,1) pentru pacienții din grupul de tratament cu tucatinib + trastuzumab + capecitabină, comparativ cu 4,4 luni (interval <0,1; 24,0) pentru pacienții din grupul de tratament cu placebo + trastuzumab + capecitabină. Au fost observate diferențe similare în ceea ce privește expunerea la trastuzumab și capecitabină.

Criteriile finale secundare au fost evaluate la toți pacienții randomizați (N=612) și au inclus supraviețuirea globală (SG), SFEB la pacienții cu prezență sau antecedente de metastaze cerebrale (SFEBMetCereb) și rata de răspuns obiectiv confirmată (RRO).

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în rezumat în Tabelul 4 și Figurile 1 și 2.

Rezultatele privind criteriile finale principale și secundare cheie au fost consecvente în toate subgrupele prespecificate: statusul receptorilor hormonali, prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indice ECOG și regiune. SFEB determinată de către investigator a fost în concordanță cu SFEB evaluată prin ACIRO.

Tabelul 4. Rezultate privind eficacitatea din studiul HER2CLIMB

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabină	Placebo + Trastuzumab + Capecitabină
SFEB[1]	N=320	N=160
Număr de evenimente (%)	178 (56)	97 (61)
Indice de risc (IÎ 95%)[2]	0,54 (0,42; 0,71)	
Valoarea P[3]	<0,00001	
Mediană (luni) (IÎ 95%[4])	7,8 (7,5; 9,6)	5,6 (4,2; 7,1)
SG	**N=410**	**N=202**
Număr de decese, n (%)	130 (32)	85 (42)
Indice de risc (IÎ 95%)[2]	0,66 (0,50; 0,87)	
Valoarea P[3]	0,00480	
SG mediană, luni (IÎ 95%)	21,9 (18,3; 31,0)	17,4 (13,6; 19,9)
SFEB$_{MetCereb}$[4]	**N=198**	**N=93**
Număr de evenimente (%)	106 (53,5)	51 (54,8)
Indice de risc (IÎ 95%)[2]	0,48 (0,34; 0,69)	
Valoarea P[3]	<0,00001	
Mediană (luni) (IÎ 95%)	7,6 (6,2; 9,5)	5,4 (4,1; 5,7)
RRO confirmată pentru pacienții cu boală măsurabilă	**N=340**	**N=171**
RRO (IÎ 95%)[5]	40,6 (35,3; 46,0)	22,8 (16,7; 29,8)
Valoarea P[6]	0,00008	
RC (%)	3 (0,9)	2 (1,2)
RP (%)	135 (39,7)	37 (21,6)
DR		
DR mediană în luni (IÎ 95%)[7]	8,3 (6,2; 9,7)	6,3 (5,8; 8,9)

ACIRO=analiză centrală independentă în regim orb; IÎ=interval de încredere; SFEB=supraviețuire fără evoluția bolii; SG=supraviețuire globală; RRO= rata de răspuns obiectiv; RC=răspuns complet; RP=răspuns parțial; DR=durata răspunsului.

1. Analiza SFEB principală efectuată la primii 480 pacienți randomizați. Analize SFEB pe baza graficului Kaplan-Meier.
2. Indicele de risc și intervalele de încredere de 95% se bazează pe controlarea modelului Cox de regresie a riscului proporțional stratificat pentru factorii de stratificare (prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indicele Grupului Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) și regiunea pe plan global)
3. Valoarea p bilaterală bazată pe controlarea procedurii de rerandomizare pentru factorii de stratificare
4. Analiza include pacienți cu prezență sau antecedente de metastaze cerebrale parenchimatoase la momentul inițial, incluzând leziuni țintă și non-țintă. Nu include pacienți cu leziuni durale exclusiv.
5. Intervalul de încredere bilateral exact de 95%, calculat prin metoda Clopper-Pearson
6. Controlarea testului Cochran-Mantel-Haenszel pentru factorii de stratificare (prezență sau antecedente de metastaze cerebrale, indicele Grupului Estic pentru Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group) și regiunea pe plan global)
7. Calculată prin metoda de transformare dublu logaritmică complementară

Figura 1. Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evoluția bolii (conform ACIRO)

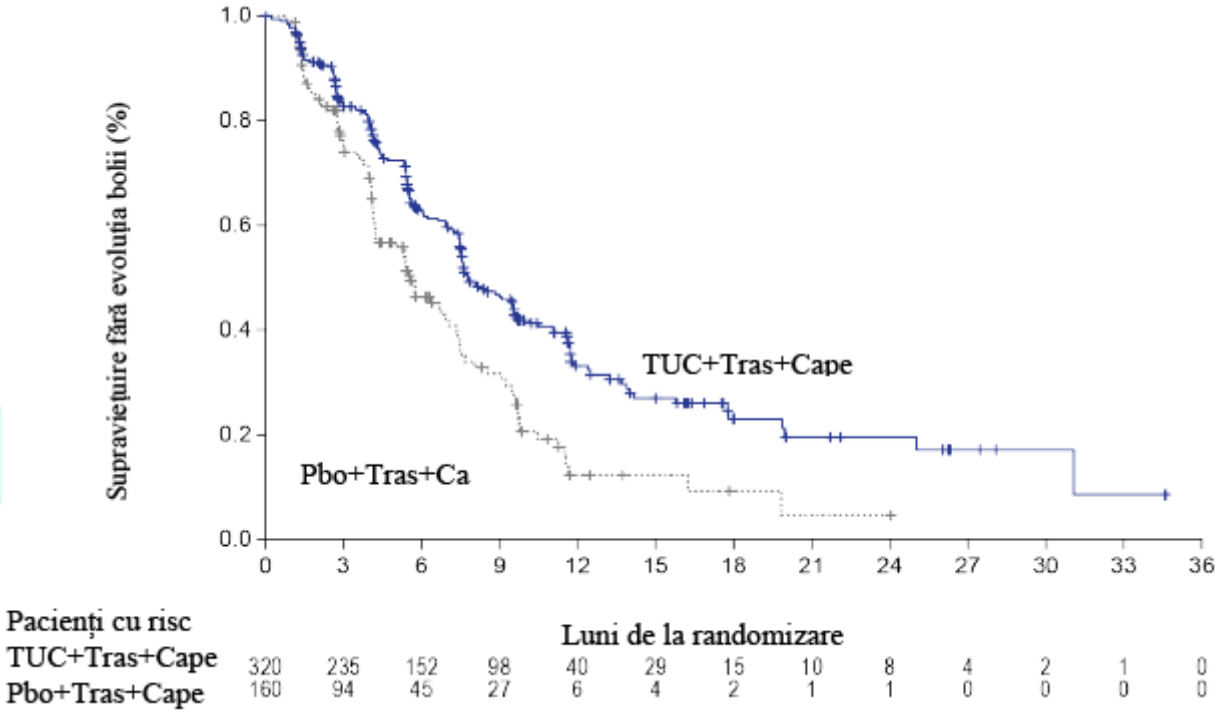
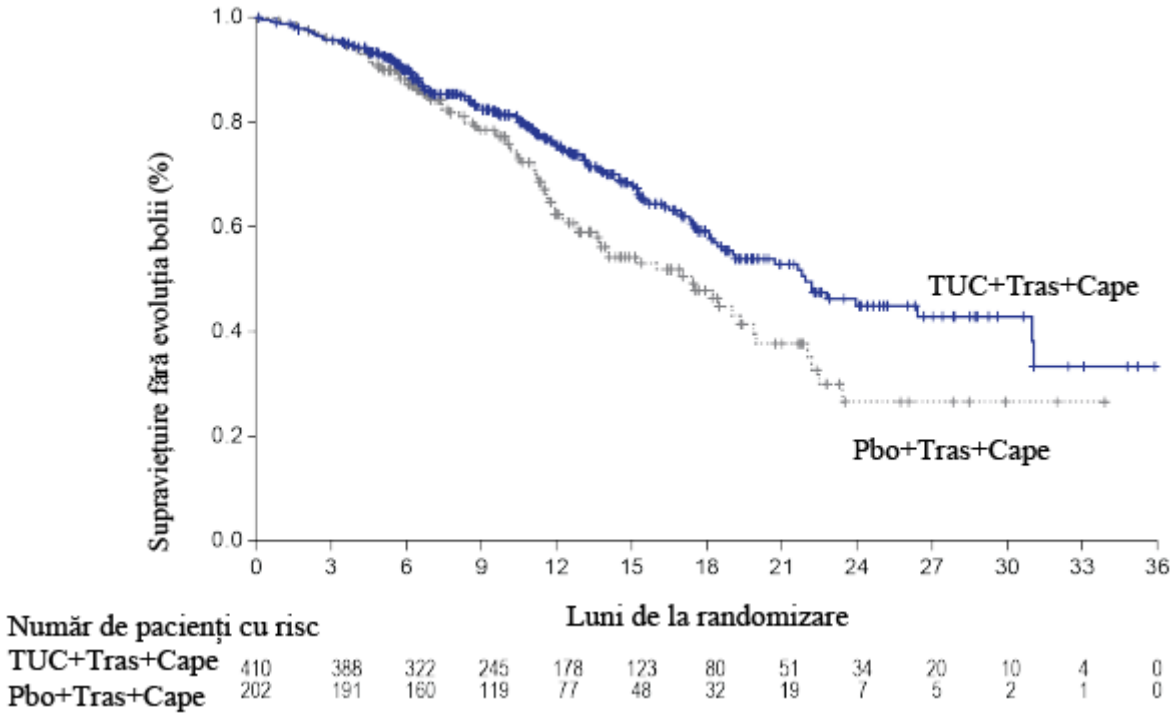


Figura 2. Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală



II. Conform EPAR TUCATINIB

Pentru populația țintă de pacienți, care a primit anterior cel puțin 2 linii de tratament anti-HER2, nu există un tratament standard. Terapia disponibilă constă în : chimioterapie în monoterapie sau în asociere cu trastuzumab, dar niciun regim nu este aprobat ulterior tratamentului cu trastuzumab, pertuzumab și TDM-1. Mai mult, se observă o eficacitate limitată a terapiilor utilizate în prezent, cu o SFP mediană raportată de 3,3 până la 4,9 luni și o SG mediană de 15,8 până la 17,2 luni.

Prin urmare, există o mare nevoie medicală nesatisfăcută, pentru o terapie țintită suplimentară, dar și pentru o terapie care este activă în SNC pentru pacienții cu metastaze cerebrale, deoarece nu există un tratament sistemic aprobat pentru această indicație și metastazele cerebrale reprezintă o problemă clinică majoră la această populație de pacienți. Prognosticul pacienților cu cancer de sân avansat HER2+ cu metastaze cerebrale, care a progresat după tratamentul anti-HER2, rămâne sumbru.

Criteriul primar SFP a fost îmbunătățit semnificativ statistic cu 2,2 luni (n=480), de la 5,6 luni la 7,8 luni (RR 0,544 (IÎ 95%: 0,420; 0,705). Au fost 55,6% și 60,6% evenimente la tucatinib față de brațul placebo, respectiv.Timpul median de urmărire pentru SFP a fost de circa 10 luni.

*Criteriul secundar **SG a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic de la 17,4 luni la 21,9 luni** cu tucatinib, RR 0,662 (IÎ 95%: 0,501; 0,875). Au existat 31,7% și 42,1% evenimente la brațul tucatinib față de grupul placebo. Timpul mediu de urmărire pentru SG a fost de circa 14 luni.*

SFP la pacienții cu metastaze cerebrale (la momentul includerii în studiu) s-a îmbunătățit semnificativ din punct de vedere statistic, de la 5,4 luni în brațul de control la 7,6 luni cu tucatinib, ceea ce reprezintă o diferență de 2,2 luni, RR 0,483 (IC 95%: 0,339; 0,689).

RRO la 48 de pacienți cu metastaze cerebrale la momentul includerii în studiu a fost de 35,4% (IÎ 95%: 22,2; 50,5), iar durata mediană a răspunsului a fost de 8,2 luni (IÎ 95%: 4,1; 9,7).

Analizele de subgrup ale eficacității tucatinibului în ceea ce privește SFP, SG și SFP la pacienții cu metastaze cerebrale la momentul includerii în studiu sunt consecvente în toate subgrupurile, fără diferențe semnificative clinic observate. Compania va furniza rezultatele finale ale studiului după autorizare până la sfârșitul trimestrului II 2023.

III. Rezultatele actualizate ale studiului HER2CLIMB - *decembrie 2022* (*conform "Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases **Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB** Randomized Clinical Trial ")*

Rezultate :

*La momentul includerii în studiu, 291 din 612 pacienți (47,5%) aveau metastaze cerebrale. Vârsta medie a fost de 52 de ani (interval, 22-75 de ani), iar 289 (99,3%) erau femei. La o urmărire mediană de 29,6 luni (interval, 0,1-52,9 luni), **SG mediană a fost cu 9,1 luni mai mare în grupul tratat cu asocierea tucatinib** (21,6 luni; IÎ 95%, 18,1-28,5) față de grupul asocierea cu placebo (12,5 luni; IÎ 95%, 11,2-16,9). Grupul cu **asocierea tucatinib** a arătat un beneficiu clinic*

mai mare comparativ cu grupul cu asociere placebo. Riscul de a dezvolta noi leziuni cerebrale sau deces a fost redus cu 45,1% în grupul cu asocierea tucatinib față de grupul cu asocierea placebo (raportul de risc, 0,55 [IÎ 95%, 0,36-0,85]).

În concluzie, putem afirma că medicamentul cu DCI Tucatinibum este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale

Cancerul mamar, este o afecţiune care pune în pericol viaţa, deoarece conform Globocan, în România, acesta este situat pe locul 3 ca mortalitate, reprezentând un procent de 7,2% din totalul deceselor cauzate de cancer.

Conform Orphanet, cancerul mamar HER2 pozitiv, în stadiu avansat la nivel local sau metastatic nu este clasificat ca fiind o boală rară, iar conform EPAR Tucatinib se estimează un procent de 15 – 30 % pacienți cu mutația HER2 pozitivă din totalul cancerelor mamare.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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 şi pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	***Punctaj***
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	***15***
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, fără restricţii comparativ cu RCP, din partea autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declaraţie pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricţii comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS şi documentaţia aferentă	***15***
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităţilor de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adiţional faţă de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricţii comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA şi nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricţii comparativ cu RCP	***15***
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE şi Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	

3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 8 - 13 state membre ale UE şi Marea Britanie	***20***
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienţii cu o speranţă medie de supravieţuire sub 24 de luni/pacienţii pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 şi 12 luni	***10***
*4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru **stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică**, pentru care tratamentul:* *a**) creşte supravieţuirea medie cu minimum 3 luni**; sau* *b) determină menţinerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluţiei 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 indicaţie, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viaţa, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecţiuni grave şi cronice ale organismului, conform informaţiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din ţările europene/statistici locale	***0***
TOTAL	***85***

6. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Tucatinibum și DC Tukysa, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de ***includere necondiţionată*** 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, SUBLISTA C, SECŢIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii incluşi în programele naţionale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu şi spitalicesc, P3: Programul naţional de oncologie.*

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu *DCI Tucatinibum și DC Tukysa* 50 mg comprimate filmate și Tukysa 150 mg comprimate filmate pentru indicația: *„TUKYSA este indicat în asociere cu trastuzumab și capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv în stadiu avansat la nivel local sau metastatic cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.”*

Referințe bibliografice :

1. *RCP TUCATINIBUM (*https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220602155915/anx_155915_ro.pdf*)*
2. *EPAR nr.EMEA/H/C/005263/0000 (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tukysa-epar-public-assessment-report_en.pdf)*
3. *AVIZ HAS (*https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19172_TUKYSA_PIC_INS_AvisDef_CT19172.pdf*)*
4. *NICE GUIDANCE (*https://www.nice.org.uk/guidance/ta786*)*
5. *SMC ADVICE (*https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tucatinib-tukysa-full-smc2398/*)*
6. *Decizie G-BA (*https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/663/*)*
7. *Raport de evaluare IQWIG (*https://www.iqwig.de/download/a21-26_tucatinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)
8. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis (https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.12.005)
9. *Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? D J A Lobbezoo (https://www.nature.com/articles/bjc2015127)*
10. *Tucatinib vs Placebo, Both in Combination With Trastuzumab and Capecitabine, for Previously Treated ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer in Patients With Brain Metastases Updated Exploratory Analysis of the HER2CLIMB Randomized Clinical Trial (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36454580/)*
11. *GLOBOCAN (https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf)*
12. *ORPHANET https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN*
13. *ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/pdf*
14. *O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.*

Raport finalizat la data de 27.02.2023

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