MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

PERTUZUMABUM

INDICAȚIA:

ÎN ASOCIERE CU TRASTUZUMAB ŞI DOCETAXEL LA PACIENŢII ADULŢI CU NEOPLASM MAMAR METASTATIC HER2-POZITIV SAU RECURENT LOCAL INOPERABIL, CARE NU AU URMAT ANTERIOR TRATAMENT ANTI-HER2 SAU CHIMIOTERAPIE PENTRU BOALA LOR METASTATICĂ

Data depunerii dosarului	13.06.2017
Număr dosar	26904

PUNCTAJ: 65

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: PERTUZUMABUM
1.2. DC: PERJETA 420 mg
1.3 Cod ATC: L01XC13
1.4. Data eliberarii APP: 04.03.2013
1.5. Detinatorul de APP: ROCHE REGISTRATION LTD. - MAREA BRITANIE
1.6. Tip DCI: nou
1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluíe perfuzabilă
Concentraţia	420 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie x 1 flacon din sticlă x 14ml concentrat pentru soluție perfuzabilă x 420mg pertuzumab

1.8. Pret (RON)

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	12 516,82 RON
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	12 516,82 RON

1.9. Indicaţia terapeutică şi dozele de administrare conform RCP Perjeta [1]

Indicaţie terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Perjeta este indicat pentru utilizare în asociere cu trastuzumab şi docetaxel la pacienţii adulţi cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică	Doza inițială: 840 mg i.v. Doza de întreținere: 420 mg la 3 săptămâni*,**		-	până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile

* *Doza iniţială de încărcare recomandată de trastuzumab, când se administrează cu Perjeta, este 8 mg/kg greutate corporală administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreţinere de 6 mg/kg greutate corporală*

** *Doza iniţială recomandată de docetaxel este de 75 mg/m^2, administrată, când se asociază cu Perjeta, după o schemă de tratament la 3 săptămâni. Doza de docetaxel poate fi crescută la 100 mg/m^2 în ciclurile ulterioare, dacă doza iniţială este bine tolerată*

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

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Medicamentul cu DCI Pertuzumabum a fost evaluat de autoritatea competentă franceză pentru indicația: *„utilizare în asociere cu trastuzumab şi docetaxel la pacienţii adulţi cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică”* [2].

Optimizarea managementului terapiei pacienților diagnosticați cu neoplasm în vederea ameliorării calității vieții reprezintă un obiectiv principal de sănătate publică considerat o prioritate națională în cadrul politicii de sănătate în Franța.

Începând cu anul 2000 tratamentul standard de primă linie în neoplasmul mamar metastatic HER2-pozitiv a fost reprezentat de trastuzumab în asociere cu un taxan; beneficiul terapeutic a fost semnificativ în ceea ce privește rata de răspuns, perioada de timp până la progresia bolii și supraviețuirea globală. Cu toate acestea 50% dintre pacienții tratați au înregistrat progresia bolii într-un an de la inițierea tratamentului și o rată de supraviețuire pentru 5 ani mai mică de 25%. Patologia este deocamdată incurabilă iar mediana supraviețuirii globale < 40 luni [3-6].

În raportul de evaluare publicat de HAS se precizează că pentru asocierea pertuzumabum+docetaxelum+trastuzumabum nu există medicament comparator ca primă opțiune terapeutică în cancerul mamar HER2+.

Analiza eficacității și siguranței medicamentului cu DCI Pertuzumab a fost realizată în baza datelor obținute din 4 studii clinice:

- două de fază II (BO17929 ŞI BO16934) în care pertuzumab a fost tratament de linia a doua în neoplasmul mamar metastatic și unul, W020697, în care a fost medicație neoadjuvantă; acestea nu au fost prezentate în raportul elaborat de HAS deoarece vizează o indicație diferită de cea care face obiectul prezentei evaluări,
- un studiu pivot CLEOPATRA.

În studiul clinic CLEOPATRA, randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo, s-a comparat asocierea pertuzumab (840 mg în perfuzie iv în primul ciclu urmat de 420 mg la fiecare 3 săptămâni) la dubla terapie docetaxel (75 mg/m^2 în perfuzie iv la fiecare 3 săptămâni timp de cel puțin 6 cicluri; doza poate fi crescută la 100mg/m^2) și trastuzumab (8mg/kg perfuzie iv în primul ciclu respectiv 6mg/kg în ciclurile următoare, la fiecare 3 săptămâni) versus dubla terapie+placebo, pentru un eșantion de 808 pacienți (randomizați 1:1) cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local nerezecabil.

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

Obiectivul principal a fost compararea **supraviețuirii fără progresia bolii (SFP)** în funcție de evaluarea tumorii realizată de o organizație independentă (IRF-*Independant Review Facility*) pentru pacienții din cele două brațe de tratament. SFP este definită în protocol ca perioada de timp de la data randomizării până la data progresiei bolii sau deces (indiferent de cauză) dacă acesta (decesul) a survenit în termen de 18 săptămâni de la ultima evaluare a tumorii.

Obiective secundare au vizat compararea valorilor următorilor indicatori monitorizați în ambele brațe de tratament**:**

- supraviețuirea globală (SG), definită ca perioada de timp cuprinsă între momentul randomizării și deces indiferent de cauză; datele privind pacienții în viață sau care au fost pierduți în timpul monitorizării, nu au fost utilizate în analiza finală; au fost eliminate din analiză și datele referitoare la pacienții de la care nu au fost obținute informații după înrolarea în studiu, imediat după randomizare,
- SFP, în funcție de progresia bolii determinată de investigator,
- rata globală de răspuns obiectiv reprezintă proporția pacienților care au prezentat un răspuns complet sau parțial (răspunsul a fost definit conform criteriilor RECIST în baza rezultatelor din două evaluări consecutive realizate la 4 săptămâni),
- durata răspunsului obiectiv (perioada de timp cuprinsă între data de documentare a răspunsului și progresia bolii sau deces indiferent de cauză); au fost incluși în analiza acestui obiectiv doar pacienții care au prezentat un răspuns obiectiv,
- profilul de siguranță (inclusiv pacienții care au trecut dintr-un braț în altul și aceia care nu au primit placebo),
- durata până la progresia simptomelor, indicator al calității vieții, evaluate conform scalei de evaluare funcțională a terapiei canceroase, FACT și a scorului rezultatului fizic funcțional mamar TOI-PFB; s-a considerat că o modificare de cel puțin 5 puncte a scorului TOI-PFB semnifică modificarea calității vieții,
- biomarkeri ai tumorilor tisulare sau probelor de sânge (exprimarea HER3, Fc gama, ECD/HER2 în ser și/sau concentrația liganzilor HER) în corelație cu alte rezultate clinice,
- siguranța.

Criteriile de includere au fost clasificate în două grupe:

- specifice patologiei
  - adenocarcinom mamar confirmat histologic sau citologic cu patologie metastatică recurentă local, la care se recomandă chimioterapia; sunt eligibili pacienții care prezintă:
    - ✓ leziuni măsurabile sau non-măsurabile,
    - ✓ doar metastaze osoase dacă există metastaze osoase care nu au fost iradiate anterior și eșantioane tumorale tisulare din tumora principală disponibile pentru testarea HER2 și analiza cu biomarkeri,

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

- ✓ boală diagnosticată de novo, stadiul IV,
- ➢ neoplasm mamar metastatic HER-2 pozitiv (definit ca o creștere de cel puțin 3 a valorii IHC sau o rată FISH ≥2) confirmat de laboratorul principal desemnat al sponsorului; se recomandă confirmarea eligibilității HER2 în baza unui eșantion formolizat încastrat în parafină, din țesutul tumorii primare (sau metastatic dacă cel primar nu este disponibil); dacă acest lucru nu este posibil se pot folosi 25 de secțiuni necolorate, proapăt tăiate (țesutul urmând a fi folosit ulterior în evaluarea biomarkerilor),

❖ generale

- vârsta ≥ 18 ani,
- fracția de ejecție ventriculară stângă (FEVS) ≥ 50% din valoarea inițială (în termen de 42 zile de la randomizare) determinată prin metodele ECHO sau MUGA și funcție cardiacă compatibilă cu administrarea de chimioterapice; vor fi înregistrate toate valorile FEVS anterioare studiului, din timpul și ulterioare tratamentului adjuvant post-trastuzumab, pentru cei care au primit terapie adjuvantă anterior înrolării în studiu,
- scor ECOG 0 sau 1,
- pentru femeile care prezintă potențial fertil și bărbații care au astfel de partenere, este necesar acordul privind utilizarea unei forme eficiente de contracepție non-hormonală sau chiar două (una pentru fiecare partener) pe tot parcursul studiului și timp de cel puțin 7 luni după utilizarea ultimei doze de tratament; bărbații care au partenere însărcinate trebuie să folosească prezervative pe toată durata sarcinii,
- consimțământul informat obșinut în scris și semnat, anterior oricărei proceduri din cadrul studiului.

Criterii de excludere au fost identificate în funcție de patologie, parametrii funcționali (hematologici, biochimici) și parametrii generali**:**

- asociate neoplasmului
  - tratament anterior pentru neoplasmul mamar metastatic (cu excepția unui regim de tratament hormonal care va fi oprit înaintea randomizării) cu:
    - medicamente sau vaccinuri EGFR sau anti-HER2,
    - chimioterapie citotoxică sau mai mult de o schemă terapeutică cu hormoni;
    - dacă pacientul primește tratament hormonal pentru neoplasmul mamar metastatic și după progresia bolii urmează o altă terapie hormonală, aceasta va fi considerată al doilea regim iar pacientul nu va fi considerat eligibil;
  - tratament anterior cu inhibitori de tirozin-kinază/HER pentru neoplasmul mamar, cu excepția trastuzumabului folosit ca neoadjuvant sau adjuvant;

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

- tratament anterior sistemic neoadjuvant sau adjuvant pentru neoplasmul mamar (cu excepția celui hormonal) pentru o perioadă în care semnele de boală nu mai sunt vizibile, care este cuprinsă între data finalizării tratamentului sistemic și cea a diagnosticului de metastază și < 12 luni;
- istoric de toxicitate hematologică grad ≥ 2 datorată unui tratament adjuvant anterior;
- neuropatie curentă periferică definită conform criteriilor NCI-CTCAE versiunea 3.0, grad ≥ 3 la randomizare;
- istoric de patologii maligne în ultimii 5 ani cu excepția carcinomului *in situ* al cervixului sau carcinomului celular bazal sau carcinomului de piele cu celule scuamoase care a fost tratat anterior în scop curativ;
- metastaze la nivelul SNC evidențiate clinic sau radiografic; scanarea CT sau RMN este obligatorie (în primele 28 de zile de la randomizare) în cazul suspiciunii de metastaze cerebrale;
- istoric de expunere la următoarele doze cumulative de antracicline:
  - doxorubicină sau doxorubicină lipozomală > 360 mg/m^2,
  - epirubicină > 720 mg/m^2,
  - mitoxantronă > 720 mg/m^2 și idarubicină > 90 mg/m^2,
  - altele (doxorubicină liposomală sau altă antraciclină > echivalentul a 360mg/m^2 de doxorubicină);
  - dacă a fost utilizată cel puțin o antraciclină, dozele cumulate nu trebuie să depășească echivalentul a 360 mg/m^2 doxorubicină,

- hematologice, biochimice și funcționale
  - HTA necontrolată în mod curent (sistolica >150 mmHg şi/sau diastolica >100 mmHg) sau angină instabilă,
  - istoric de insuficienţă cardiacă indiferent de criteriul NYHA sau aritmie cardiacă severă care necesită tratament (cu excepţia fibrilaţiei atriale, tahicardiei supraventriculare paroxistice),
  - istoric de infarct miocardic în 6 luni de la randomizare,
  - istoric de scădere a FEVS sub 50% în timpul sau după tratamentul neoadjuvant/adjuvant cu trastuzumab,
  - dispnee curentă la repaus datorată complicaţiilor afecţiunii maligne avansate sau altor boli care necesită terapie continuă cu oxigen,
- generale
  - ✓ funcţionare indecvată a organelor evidenţiată prin rezultatele testelor de laborator în termen de 28 zile anterior randomizării,
    - nr. absolut de neutrofile < 1500 celule/mm^3,
    - nr. trombocite < 100 000 celule/mm^3,

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

- hemoglobina < 9g/dl,
- bilirubina totală > ULN, limita superioară a intervalului valorilor normale (cu excepţia situaţiei în care pacientul prezintă sindrom Gilbert documentat),
- SGOT (AST) şi SGPT (ALT) > 2,5 x ULN,
- SGOT (AST) şi SGPT (ALT) > 1,5 x ULN cu fosfataza alcalină > 2,5 x ULN,
- creatinina serică > 2 mg/dL sau 177 µmol/L,
- raport internaţional normalizat INR şi timpul de tromboplastină parţial activată sau timpul parţial de tromboplastină (aPTT sau PTT) > 1,5 x ULN (dacă nu se realizează coagulare terapeutică),

✓ patologii sistemice curente, severe, necontrolate (de exemplu boală cardiovasculară semnificativă clinic, afecţiune pulmonară sau metabolică; probleme de vindecare a rănilor; ulcere sau fracturi osoase),
✓ proceduri chirurgicale majore sau leziuni traumatice semnificative în 28 de zile anterior începerii tratamentului din studiu sau anticipării necesităţii de chirurgie majoră pe parcursul tratamentului din studiu,
✓ femei însărcinate sau care alăptează,
✓ istoric de tratament investigaţional în termen de 28 de zile de la randomizare,
✓ infecţii curente cunoscute cu HIV, HVB, HVC,
✓ antibiotice administrare iv în termen de 14 zile de la randomizare,
✓ tratament cronic curent cu cortisteroizi (doză>10mg/zi echivalent de metilprednisolon) cu excepţia steroizilor inhalatorii,
✓ hipersensibilitate cunoscută la oricare dintre medicamentele administrate în studiu,
✓ pacienţi caracterizaţi de investigator ca nefiind capabili sau care nu doresc să se conformeze cerinţelor protocolului,
✓ nu este permisă participarea concomitentă la studii intervenţionale sau nonintervenţionale.

Rezultatele obţinute:

➢ 402 pacienţi au fost randomizaţi în grupul pertuzumab+trastuzumab+docetaxel versus 406 pacienţi în grupul placebo+trastuzumab+docetaxel,
➢ mediana vârstei: 54 ani,
➢ 68,2% pacienţi din braţul pertuzumab au prezentat un scor ECOG 0 comparativ cu 61,1% din pacienţii aflaţi în al doilea braţ,
➢ 31,1% pacienţi trataţi cu pertuzumab aveau scorul ECOG 1 faţă de 38,7% pacienţi din braţul placebo,
➢ aproximativ jumătate dintre pacienţii fiecărui grup au fost diagnosticaţi cu patologie receptor hormonală pozitivă (definită ca receptor estrogenic pozitiv sau receptor progesteron pozitiv) şi jumătate au primit anterior tratament adjuvant sau neoadjuvant,

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

- mai mult de jumătate dintre pacienţi au primit anterior antracicline şi 11% trastuzumab,
- valoarea mediană a SFP a fost 18,5 luni în grupul pertuzumab comparativ cu 12,4 luni în grupul comparatorului, ceea ce înseamnă o creştere de 6,1 luni pentru pertuzumab (HR = 0.62, 95% CI [0.51; 0.75], p<0.0001),
- SG a fost planificată după 385 decese în vederea demonstrării unei ameliorări de 33% faţă de grupul de comparat, cu o putere de 80%; a fost planificată, conform protocolului, o analiză intermediară a SG pentru care se aşteptau 193 decese (50% din 385); la data planificată au fost înregistrate 165 decese (43% din total); valoarea mediană a SG nu a fost atinsă în niciunul dintre grupuri iar HR nu a indicat o diferenţă între grupuri (HR=0,64, p> 0.0012),
- nu a fost permisă mutarea pacienţilor din grupul de comparat în cel cu pertuzumab,
- la o a doua analiză intermediară, neplanificată, care s-a desfăşurat un an mai târziu (mai 2012) o dată cu înregistrarea a 267 decese din nr. de 385 stabilit, valoarea mediană a SG a fost 37,6 luni (95% CI [34; NA]) în grupul comparator şi nu a fost atinsă în grupul pertuzumab (95% CI [42; NA); (HR = 0.66, 95% CI [0.52; 0.84], p=0.0008); la finalul acestei analize intermediare pacienţii din grupul de control au putut primi pertuzumab (46 pacienţi din totalul de 55 au urmat, în continuare, terapia alocată conform studiului, până în februarie 2014 când au fost raportate 385 decese); datele din analiza finală pentru SG nu au fost cunoscute;
- 80,2% pacienţi din grupul pertuzumab au prezentat o rată de răspuns obiectiv, dintre aceştia 5,5% au răspuns complet comparativ cu 69,3% din grupul placeo, din care 4,2% au răspuns complet; creşterea a fost de 10,9 puncte (p=0,0011),
- valoarea mediană a duratei răspunsului obiectiv a fost 87,6 săptămâni pentru pertuzumab versus 33,5 săptămâni în grupul placebo, adică o creştere de 33,5 săptămân,i HR=0,66 (95% CI 0.51; 0.85),
- rata de răspuns la chestionarul FACT-B a fost de cel puţin 75% în timpul primului an de monitorizare în cele două grupuri de tratament;
  - la data primei analize intermediare de eficacitate (13 mai 2011) 59,5% dintre pacienţii grupului pertuzumab şi 56,7% dintre pacienţii grupului comparator au prezentat o modificare de cel puţin 5 puncte în scorul TOI-PFB, caracterizată drept semnificativă clinic;
  - valoarea mediană a duratei de timp a fost comparabilă: 18,4 săptămâni (pertuzumab) versus 18,3 săptămâni HR = 0.97, 95% CI [0.81; 1.16];
  - scorul ECOG a rămas acelaşi între momentul includerii şi finalul tratamentului pentru 68% dintre pacienţii din grupul Perjeta faţă de 64% din grupul de comparat;
  - analiza indicatorului calităţii vieţii nu a demonstrat diferenţe semnificative între cele două grupuri,
- frecvenţa abandonului determinat de evenimentele adverse a fost 6,1% în grupul pertuzumab comparativ cu 5,3% în grupul de comparaţie,

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

- nu au fost observate diferenţe între braţe în ceea ce priveşte incidenţa evenimentelor adverse de grad 3-4 (72% placebo vs 73,5% pertuzumab); evenimentele cele mai frecvent raportate de grad 3-4 pentru grupul placebo vs pertuzumab au fost:
  - neutropenia (45,8% vs 48,9%),
  - neutropenie febrilă (7,3% vs 13%),
  - leucopenie (14,6% vs 12,3%),
  - diaree (5% vs 7,9%),
- 1,2 % pacienţi din grupul pertuzumab comparativ cu 2,8 în grupul comparator au prezentat o reducere a FEVS >3.

Experţii evaluatori au luat în considerare şi următoarele observaţii:

- doar 11% dintre pacienţi au primit trastuzumab ca tratament adjuvant sau neoadjuvant, ceea ce reprezintă administrarea terapeutică utilizată în general,
- posologia docetaxelului a fost mai mică (75 mg/m^2) comparativ cu cea prescrisă uzual (100 mg/m^2) chiar dacă în protocol a fost permisă creşterea dozei (până la 100mg/m^2); de aceea, rezultatul observat în grupul de comparat nu este cel optim, prin comparaţie cu tratamentul standard curent iar estimarea incidenţei evenimentelor adverse, corectă.

În urma analizei datelor clinice şi preclinice a fost stabilit un plan de management al riscurilor în care au fost identificate următoarele riscuri şi informaţii lipsă:

- riscuri identificate
  - exacerbarea neutropeniei induse de medicamente, cu referire la docetaxel,
  - reacţii la perfuzie,
  - hipersenbilitate şi/sau anafilaxie,
  - insuficienţă cardiacă congestivă,
  - mucozită,
  - diaree de grad ≥3,
  - afectare pulmonară interstiţială,
- riscuri potenţiale: oligohidramnios,
- informaţii lipsă
  - informaţii pentru pacienţi cu vârsta ≥ 75 ani,
  - informaţii pentru femei însărcinate şi care alăptează,
  - efecte asupra fertilităţii,
  - profilul de siguranţă la bărbaţi,
  - informaţii pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală,
  - pierderea eficacităţii datorată imunogenităţii.

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

Referitor la utilizarea terapeutică, în raportul HAS se menţionează că stabilirea terapiei de primă linie în neoplasmul mamar metastatic este influenţată de prezenţa sau absenţa receptorilor hormonali, supraexprimarea HER2 şi de situsul localizărilor metastatice.

Prima linie de tratament poate fi:

- tratamentul hormonal în absenţa factorilor care determină un prognostic slab (de exemplu localizări osoase izolate) şi în prezenţa receptorilor hormonali,
- chimioterapia, în prezenţa factorilor care pot influenţa negativ prognosticul (de exemplu afecţiune abdominală progresivă),
- chimioterapia şi terapia hormonală utilizate secvenţial, dacă există factor de pronostic slab combinat cu receptori hormonali prezenţi,
- trastuzumab+un taxan (paclitaxel sau docetaxel) în cazul supraexpresiei HER2 indiferent de statusul hormonal,
- pertuzumab+trastuzumab+docetaxel este asocierea recomandată (în baza beneficiului demonstrat privind SFP) în neoplasmul mamar metastatic HER2+.

Concluziile Comisie de Transparență au vizat beneficiul actual și adițional:

- neoplasmul mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil este o patologie severă care afectează calitatea și durata vieții,
- pertuzumab reprezintă un tratament de primă linie, specific, curativ pentru cancerul de sân,
- raportul beneficiu/risc pentru asocierea pertuzumab+trastuzumab+docetaxel este substanțial,
- alternativa terapeutică pentru asocierea pertuzumab+trastuzumab+docetaxel este trastuzumab+docetaxel/paclitaxel,
- asocierea pertuzumab+trastuzumab+docetaxel prezintă un **beneficiu adițional moderat (ASMR III)** în neoplasmul mamar metastatic HER2+ sau recurent local inoperabil pentru pacienții netratați anterior cu terapie antiHER2+ sau chimioterapie pentru boala metastatică.

Pertuzumab prezintă un beneficiu terapeutic **important** iar Comisia de Transparență a recomandat includerea pe lista medicamentelor aprobate pentru utilizare în spital, conform posologiei și indicației din autorizația pentru punere pe piață.

2.2. NICE

Raportul de evaluare pentru DCI Pertuzumab, indicat *„în asociere cu trastuzumab și docetaxel la pacienții adulți diagnosticați cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică”* nu a fost publicat pe site-ul NICE, medicamentul fiind în proces de evaluare. Este disponibilă o recomandare intermediară [7], din care, referitor la eficacitatea clinică prezentăm comentarii privind disponibilitatea,

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

tipul și calitatea probelor, relevanța în practica clinică, subgrupuri clinic relevante, estimarea eficacității clinice:

- disponibilitatea, tipul și calitatea probelor
  - studiul clinic care a stat la baza analizei eficacității pertuzumabului în asociere cu trastuzumab și docetaxel a fost Cleopatra (descris anterior),
  - nu au fost disponibile date comparative (*head-to-head*) privind eficacitatea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel versus trastuzumab + paclitaxel,
  - comparația indirectă, prezentată de fabricant, a avut la bază a 2 studii în care s-au comparat trastuzumab și un taxan pentru boala metastatică, respectiv 1 studiu clinic, în care s-au comparat diferite regimuri cu taxani pentru tratamentul adjuvant; ipoteza eficacității clinice similare pentru docetaxel administrat la 3 săptămâni și paclitaxel săptămânal a fost luată în considerare și acceptată pentru utlizarea în asociere cu pertuzumab sau trastuzumab,
- relevanța în practica clinică din NHS
  - s-a considerat că există diferențe considerabile între pacienții înrolați în studiul clinic Cleopatra și cei aflați în mod curent sub tratament pentru neoplasmul mamar metastatic HER2+ și au fost exprimate rezerve privind aplicabilitatea și gradul de generalizare al acestui studiu în practica clinică din Marea Britanie,
  - gradul de incertitudine vizează eficacitatea pertuzumabului deoarece în studiul Cleopatra au fost incluși pacienți care au prezentat prognostic mai bun și doar un număr mic din cei tratați anterior cu tratamente țintite HER2, ce ce ar putea prezenta răspuns ulterior,
  - datele insuficiente privind SG reflectă incertitudine cu privire la beneficiul pentru SG,
  - datele puține nu au permis o evaluare robustă a beneficiului post-progresie iar dependența între SFP și SG a rămas incertă,
- subgrupuri clinic relevante la care eficacitatea este diferită
  - nu a existat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea între brațele de tratament în subgrupul cu patologie non-viscerală; conform specialiștilor clinicieni, pacienții care prezintă numai metastaze osoase au, de obicei, un prognostic mai bun,
  - rezultatele puteau fi afectate de numărul mic de pacienți; au fost subliniate intervalele de încredere extinse,
  - s-a considerat că nu există suficiente dovezi referitoare la recomandarea specifică pentru pacienții cu patologie viscerală sau non-viscerală,
- estimarea eficacității clinice, inclusiv fermitatea recomandării
  - ✓ asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel vs. trastuzumab + docetaxel determină un câștig semnificativ statistic pentru SFP de 6,1 luni (valoare mediană) la data primei analize intermediare (evaluat de o instituție independentă) și de 6,3 luni la a doua analiză intermediară (evaluat de investigatori),

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

- ✓ rata de harzard pentru SG a arătat un beneficu semnificativ statistic pentru tripla terapie comparativ cu dubla terapie,
- ✓ tripla asociere prezintă un beneficiu în ceea ce privește SFP și SG versus trastuzumab+docetaxel, dar datele insuficiente privind SG determină incertitudine pentru acest beneficiu,
- ✓ ca urmare a calculării indicatorului ICER, de către producător, a fost evidențiată o probabilitate de 0% ca asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel să fie considerată cost-eficientă pentru 30 000 £ per QALY câștigat.

În concluziile raportului se precizează că pertuzumab în asociere cu trastuzumab și docetaxel **nu este recomandat** în tratamentul pacienților care prezintă neoplasm mamar metastatic sau local recurent nerezecabil cu receptor al factorului de creștere epidermal HER 2 pozitiv, care nu au primit anterior terapie anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala metastatică.

Tripla asociere prezintă beneficiu terapeutic în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii și supraviețuirea globală dar datele sunt insuficiente și incerte. Analiza producătorului pentru estimarea cost-eficacității asocierii pertuzumab + trastuzumab + docetaxel nu s-a încadrat în limitele NHS deci această asociere nu poate reprezenta o utilizare eficientă a resurselor NHS la pacienţii adulţi cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

Solicitantul a precizat că pertuzumabum este rambursat în Marea Britanie prin Cancer Drug Fund începând cu 29 iulie 2014 [8] pentru indicația: *terapie de primă linie în neoplasmul mamar local avansat sau metastatic, dacă sunt îndeplinite următoarele criterii:*

1) *tratament de linia întâi, prescris de un medic specialist,*
2) *formă local avansată sau metastatică a cancerului de sân,*
3) *indici HER2+ sau FISH pozitivi,*
4) *status de performanță 0 sau 1,*
5) *un tratament adjuvant anti-HER2 întrerupt cu cel puțin 12 luni anterior stabilirii diagnosticului de cancer metastatic,*
6) *nu a fost utilizat un tratament chimioterapic anterior sau o terapie HER2 pentru boala metastatică,*
7) *se recomandă folosirea pertuzumabului în prima linie terapeutică în asociere cu docetaxel și trastuzumab,*
8) *a nu se relua utilizarea dacă se constată progresia bolii.*

și de asemenea că NICE Decision Support Unit a inițiat o consultare specială pentru Perjeta acesta fiind unul dintre medicamentele cărora nu li se poate dovedi cost-eficacitatea la preț 0 [9].

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

2.3. SMC

Pertuzumabul a fost depus spre evaluare, la autoritatea competentă din Scoția, de 3 ori, pentru indicația: "*utilizare în asociere cu trastuzumab și docetaxel pentru pacienții adulți cu neoplasm de mamar metastatic sau local recurent nerezecabil HER2+ care nu au primit anterior chimioterapie antiHER2 pentru boala lor metastatică*"; rapoartele au fost publicate în septembrie 2013, octombrie 2014 și mai 2017 [10-12].

În primul raport de evaluare 897/13 [10] datele referitoare la siguranță și eficacitate au rezultat din studiul clinic Cleopatra.

După o perioadă de monitorizare de 19,3 luni, analiza intermediară a indicat o ameliorare semnificativă a SFP pentru pertuzumab versus placebo, durata până la progresia bolii fiind de 18,5 luni respectiv 12,4 luni iar rata de hazard privind progresia bolii a fost 0,62% (95%CI [0,51-0,75]).

În grupul pertuzumab au fost înregistrate mai puține decese (17%) comparativ cu grupul placebo (24%). După 30 luni de monitorizare ratele deceselor au fost 28% în brațul pertuzumab versus 38% în brațul placebo. Rata de răspuns obiectiv a prezentat o diferență de 11% în favoarea pertuzumabului (95%CI [4,2%-18%]).

Reacțiile adverse care prezintă incidență crescută sunt aceleași descrise anterior (în raportul HAS). Asocierea triplă pertuzumab+trastuzumab+docetaxel nu a demonstrat o creștere a toxicității cardiace dar valoarea mediană a LVEF a fost 65% și numai 7,8% dintre pacienții înrolați au prezentat valori LVEF cuprinse între 50 și 55%.

În studiul clinic s-au demonstrat beneficiile triplei terapii comparativ cu dubla asociere (trastuzumab+docetaxel) dar a fost accentuat faptul că nu există date comparative pentru alte medicamente care pot fi administrate ca terapie de primă linie în indicația evaluată.

Rambursarea nu a fost recomandată deoarece s-a considerat că producătorul nu a prezentat o analiză economică suficient de robustă, din perspectiva raportului cost/beneficiu, pentru a obține acceptul SMC.

În vederea analizei dosarului redepus un an mai târziu, în 2014, [11] a avut loc o întâlnire între reprezentanții pacienților și specialiștii clinicieni în care s-a urmărit încheierea unui acord (PACE-*Patient and Clinician Engagement*) pentru creșterea beneficiului adițional al pertuzumab, ca medicament considerat din martie 2013 echivalent orfan în contextul tratamentelor disponibile în mod curent în NHS Scoția. Au fost evidențiate următoarele aspecte:

- neoplasmul mamar avansat este o patologie severă cu prognostic slab; boala afectează în general femeile de la o vârstă tânără iar progresia implică dificultăți și simptome debilitante care pot afecta semnificativ activitățile zilnice,

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

- pertuzumab ameliorează supraviețuirea globală și calitatea vieții; răspunsul mai lung la terapia de primă linie întârzie inițierea chimioterapiei, cu efecte pozitive privind reducerea vizitelor în spital și solicitarea ajutorului profesioniștilor în sănătate,
- s-a raportat că efectele adverse care pot apărea în urma tratamentului cu pertuzumab afectează puțin viața de zi cu zi a pacienților,
- beneficiul administrării de pertuzumab a fost, conform reprezentanților pacienților, revenirea la o viață normală,
- pertuzumab a fost considerat un avantaj major în terapia actuală datorită impactului pozitiv asupra calității vieții, produs prin ameliorarea SFP și a SG.

Concluzia raportului a rămas neschimbată, motivul invocat în anul 2014 fiind același cu cel prezentat în 2013.

A mai urmat o redepunere a dosarului pentru medicamentul Perjeta, de către compania Deținătoare a Autorizației de Punere pe Piață, Roche Products Ltd. în luna mai 2017. Raportul de evaluare a fost publicat pe site-ul oficial în 12 iunie 2017.

Față de raportul precedent au fost completate datele privind HR pentru supraviețuirea generală:

- HR= 0.80, 95%CI [0.50-0.76], pentru 88 de femei tratate anterior cu trastuzumab; valoarea p pentru interacțiune nu a fost precizată în cadrul acestei analize de subgrup;
- HR= 1.11, 95%CI [0.66-1.85], pentru n=178 paciente diagnosticate cu afecțiune non-viscerală;
- HR= 0.59, 95%CI [0.48-0.74], pentru n=630 paciente diagnosticate cu afecțiune non-viscerală, p interacțiune=0.03.

Rata de hazard pentru SFP evaluată de investigator a fost de 0.83, 95%CI [0.58-1.18], pentru boala neviscerală, respectiv 0.64, 95%CI [0.53-0.76], valoarea p pentru interacțiune a fost 0,19.

Concluzia experților a fost că amploarea beneficiului clinic în raport cu costurile pentru tratamentul cu Pertuzumab nu este suficientă pentru a permite rambursarea medicamentului.

2.4. IQWIG

Pertuzumab a fost evaluat de Institutul pentru Evaluarea Calității și Eficiență în Asistența Medicală în vederea estimării beneficiului adițional în asociere cu trastuzumab și docetaxel comparativ cu trastuzumab + un taxan (docetaxel/paclitaxel), dubla terapie fiind considerată drept comparator relevant pentru pacienții cu neoplasm mamar metastatic HER2+ și cu radioterapia pentru pacienții cu neoplasm mamar recurrent, nerezectabil HER2+ [13].

Studiul care a stat la baza analizei a fost CLEOPATRA.

În raport se menționează că 98% dintre pacienți au fost diagnosticați cu neoplasm mamar metastatic iar 2%, cu neoplasm mamar nerezecabil, local recurent care nu au urmat anterior terapie antiHER2 sau chimioterapie pentru patologia metastatică.

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

Tratamentul comparator (ACT: trastuzumab+docetaxel) utilizat în studiul clinic a fost diferit de cel propus de GBA pentru această subpopulație (ACT: radioterapia) ceea ce a făcut imposibilă determinarea beneficiului adițional pentru pertuzumab + trastuzumab + docetaxel comparativ cu ACT specificat de GBA. S-a considerat că această subpopulație a studiului a fost prea mică pentru a se putea obține informații relevante. Prin urmare, rezultatele prezentate în raport vizează doar subpopulația pacienților cu neoplasm metastatic HER2+.

Caracteristici ale studiului clinic CLEOPATRA

- nr. pacienți randomizați – N=402 (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel),
  -N=406 (placebo + trastuzumab + docetaxel),
  -subgrupuri - n=787 (neoplasm mamar metastatic),
  - n=19 (neoplasm mamar local recurrent nerezectabil),
  - n=2 (date lipsă),
- durata studiului
  I fază de tratament – până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile,
  II fază de monitorizare – după finalizarea studiului, deces, pierderea contactului, retragerea consimțământului informat sau decizia (de oprire) a sponsorului
- localizare și perioade
  - studiul s-a desfășurat în Asia, Europa (Germania inclusive), America de Nord și de Sud,
  - 1) februarie 2008-mai 2011 (prima analiză intermediară pentru confirmarea SFP și analiza SG),
    2) mai 2011- mai 2012 (a doua analiză intermediară, analiza finală de confirmare a SG),
    3) mai 2012-2013 (analiza SG după 385 decese),
- medicație concomitentă: terapie de susținere care a inclus transfuzii de sânge, antibiotice etc.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

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

Tabelul nr. I - *Caracteristicile pacienților încadrați în studiul clinic CLEOPATRA*

Caracteristici	Pertuzumab/trastuzumab/ docetaxel N = 402	Placebo/trastuzumab/ docetaxel N = 406
Vârsta (ani)		
Media (SD)	53.4 (10.9)	53.5 (11.4)
Mediana (min, max)	54.0 (22.8)	54.0 (27.9)
Sex f / m [%]	100 / 0	99.5 / 0.5
Tipul patologiei, n (%)		
Non-visceral	88 (21.9)	90 (22.2)
Visceral	314 (78.1)	316 (77.8)
Metastaze/recurență, n (%)[a]		
Boală local recurentă	11 (2.7)	8 (2.0)
Boală metastatică	390 (97.0)	397 (98.0)
Nu se cunoaște	1 (0.2)	1 (0.2)
Grup etnic, n (%)		
Caucazian	245 (60.9)	235 (57.9)
Asiatic	128 (31.8)	133 (32.8)
African	10 (2.5)	20 (4.9)
Altul	19 (4.7)	18 (4.4)
Regiune, n (%)		
Europa	154 (38.3)	152 (37.4)
Asia	125 (31.1)	128 (31.5)
America de Nord	67 (16.7)	68 (16.7)
America de Sud	56 (13.9)	58 (14.3)
Statusul de performață ECOG, n (%)		
0	274 (68.2)	248 (61.1)
1	125 (31.1)	157 (38.7)
2	3 (0.7)	0 (0)
3	0 (0)	1 (0.2)
Tratament anterior n (%)		
(Neo)adjuvant	184 (45.8)	192 (47.3)
De novo	218 (54.2)	214 (52.7)
Tratament anterior cu Trastuzumab n (%)	47 (11.7)	41 (10.1)
Tratament anterior chimioterapic neo-adjuvant sau biologic n (%)	50 (12.4)	57 (14.0)
Tratament anterior chimioterapic adjuvant sau biologic n (%)	165 (41.0)	172 (42.4)
Tratament anterior cu taxani		
Docetaxel	34 (8.5)	38 (9.4)
Paclitaxel	54 (13.4)	57 (14.0)
Alți taxani	1 (0.2)	0 (0)

a: Calculele Institutului în funcție de populația totală din studiu.
ECOG: scorul Eastern Cooperative Oncology Group; f: femei; m: bărbați; max: maximum; min: minimum; N: numărul pacienților randomizați; n: numărul pacienților din categorieSD: deviatia standard; vs.: versus

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

Rezultate obținute:

- tratamentul cu pertuzumab + trastuzumab + docetaxel a determinat prelungirea semnificativă a SG comparativ cu placebo+trastuzumab+docetaxel,
- efectul asupra SG a fost modificat în funcție de localizarea metastazelor (p=0,0014 la testul de interacțiune) de aceea a fost necesară analiza rezultatelor pentru pacienții cu metastaze viscerale și non-viscerale; efectul observat a fost opus în cele două subgrupuri:
  - la pacienții cu neoplasm mamar metastatic HER2+ și metastaze viscerale (la nivel pulmonar sau hepatic) asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel a prezentat un **avantaj semnificativ** față de comparator; **beneficiul adițional** privind SG este **major**,
  - la pacienții cu cu neoplasm mamar metastatic HER2+ și metastaze non-viscerale (osoase, la nivelul ganglionilor limfatici, cutanate sau în țesuturi moi) nu a existat o diferență între grupurile de tratament, deci nu s-a demonstrat beneficiul adițional al triplei asocieri cu pertuzumab față de dubla asociere trastuzumab + docetaxel,
  - **beneficiul adițional al pertuzumabului** în asociere cu trastuzumab și docetaxel a fost demonstrat **numai pentru pacienții care prezintă metastaze viscerale**,
  - nu sunt disponibile date pentru pacienții cu neoplasm mamar local recurrent, nerezecabil HER2+ pentru care comparatorul relevant este radioterapia, deci beneficiul adițional pentru pertuzumab + trastuzumab + docetaxel față de radioterapie nu a fost dovedit.

Tabelul nr. II - *Beneficiul terapeutic adițional pertuzumab+trastuzumab+docetaxel vs. trastuzumab+docetaxel*

Rezultate	**Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel vs. trastuzumab/docetaxel Efect estimat [95% CI] valoarea p probabilitate[a]**	**Efect[b]**
Mortalitate		
SG pentru întreaga populație (N=402, Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel; N= 406 Placebo/trastuzumab /docetaxel) **HR: 0.66, 95%CI [0.52; 0.84], p<0.001**		
Tipul patologiei		
metastaze viscerale	HR: 0.57 [0.44; 0.74] Mediana: lipsă date p-value = lipsă date probabilitate: "indicație"	Supraviețuire CI_0 < 0.85 Beneficiu adițional **major**
metastaze non-visceral	HR: 1.42 [0.71; 2.84] Mediana, p: lipsă date	Beneficiu minor/adițional nu a fost dovedit
Morbiditate	Lipsă date	
Calitatea vieții	Lipsă date	
Evenimente Adverse	Lipsă date	
a: Probabilitatea dovedită dacă există diferențe semnificative statistic b: Estimarea dimensiunii efectului în funcție de rezultat pe baza CI_0. AE: evenimente adverse; CI: interval de încredere; CI_0: limita superioară a intervalului de încredere; HR: rata de hazard; SG: supraviețuirea globală; vs.: versus		

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

beneficiul suplimentar al triplei asocieri cu pertuzumab în ceea ce privește morbiditatea nu a putut fi dovedit, din lipsa datelor necesare analizei,

- beneficiul adițional al triplei terapii cu pertuzumab referitor la calitatea vieții nu a putut fi dovedit deoarece nu au fost colectate suficiente date în acest sens,
- datele prezentate de solicitant pentru evaluarea evenimentelor adverse nu au fost analizate din perspectiva existenței metastazelor viscerale și non-viscerale, deci evaluarea efectelor nedorite ale pertuzumab + trastuzumab + docetaxel comparativ cu trastuzumab + docetaxel nu a fost posibilă,
- informațiile pentru pacienții care au prezentat cel puțin un eveniment advers nu au fost considerate adecvate pentru analiză datorită duratei diferite a tratamentului (18,5 luni în brațul pertuzumab și 12,4 luni în brațul de comparat); o analiză calitativă a indicat că tripla asociere cu pertuzumab poate determina prejudicii mai mari comparativ cu dubla terapie (fără pertuzumab), daunele nu pot fi evaluate datorită duratei variabile.

Tabelul nr. III - *Evenimente adverse severe ale subgrupurilor în cadrul studiului clinic Cleopatra*

Subgrupuri	**Pertuzumab/ trastuzumab/ docetaxel**		**Placebo/trastuzumab/ docetaxel**		**Pert/trast/doce vs. pla/trast/doce**	
	N	**Pacienți care au raportat EAS n(%)**	**N**	**Pacienți care au raportat EAS n (%)**	**RR [95% CI]**	**Valoarea p**
Total	408	148 (36.3)	396	115 (29.0)	1.25 [1.02; 1.53]	0.029
Grup etnic						
Alb	250	75 (30.0)	226	56 (24.8)	1.21 [0.90; 1.63]	0.203
Asiatic	128	61 (47.7)	133	40 (30.1)	1.58 [1.15; 2.17]	0.004
Negru	10	2 (20.0)	20	12 (60.0)	0.33 [0.09; 1.21]	0.058
Altul	20	10 (50.0)	17	7 (41.2)	1.21 [0.59; 2.49]	0.600
					Interacțiune:	0.026
Subgrupuri omogene de pacienți asiatici, albi sau de altă etnie						
Total	398	146 (36.7)	376	103 (27.4)	1.36 [1.10; 1.67]	0.004
Grup etnic						
Alb	250	75 (30.0)	226	56 (24.8)	1.21 [0.90; 1.63]	0.203
Asiatic	128	61 (47.7)	133	40 (30.1)	1.58 [1.15; 2.17]	0.004
Altul	20	10 (50.0)	17	7 (41.2)	1.21 [0.59; 2.49]	0.600
					Interacțiune:	0.452

CI: interval de încredere; doce: docetaxel; N: număr de pacienți analizați; n: nr pacienți care au raportat un eveniment advers sever; pert: pertuzumab; pla: placebo; RR: risk relativ; trast: trastuzumab; vs.: versus

Analiza pe grupuri etnice a relevat diferențe referitoare la evenimentele adverse severe între cele două brațe (valoarea p la testul de interacțiune a fost 0,026):

- la pacienții de rasă neagră reacțiile adverse severe au fost mai puține pentru asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel comparativ cu placebo + trastuzumab + docetaxel, față de celelalte categorii entice,
- în urma asocierii pacienților din celelalte subgrupuri cu cei din rasa neagră s-a înregistrat din nou o diferență (valoarea p la testul de inlateracțiune 0,035),

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

- în cadrul subgrupului omogen (p=0,452), format din pacienți asiatici, albi și de altă etnie utilizarea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel a fost considerată dezavantajoasă (RR=1.36 [1.10; 1.67]) din punctul de vedere al reacțiilor adverse față de asocierea placebo + trastuzumab + docetaxel.

Concluziile raportului IQWIG pentru terapia pertuzumab + trastuzumab + docetaxel față de terapia de comparație trastuzumab + taxan (docetaxel) respectiv radioterapie au fost:

- **beneficiu terapeutic adițional major** în neoplasm mamar metastatic HER2+ cu metastaze viscerale,
- nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional în neoplasm mamar metastatic HER2+ cu metastaze non-viscerale,
- nu a fost demonstrat beneficiul terapeutic adițional în neoplasm mamar HER2+ local recurent nerezectabil (comparator: radioterapia).

2.5. GB-A

Comitetul Federal nu a publicat pe site-ul propriu rezoluția pentru medicamentul Pertuzumabum.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN ȚĂRILE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Pertuzumabum, este rambursat în 19 state membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Republica Cehă, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia.

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Prevederile ghidurilor clinice referitoare la tratamentul în neoplasmul mamar avansat

Ghidul clinic ESMO publicat în anul 2016 [14] recomandă următoarele opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar avansat HER2+:

- prima linie terapeutică pentru neoplasmul mamar metastatic HER2+, la pacienții care au primit un tratament anterior (adjuvant) sau la cei netratați: trastuzumabum sau chimioterapie + trastuzumabum (asociere considerată terapeutic superioară datorită valorilor SFP și SG comparativ cu chimioterapia + lapatinib)- nivel de evidență IA;
- terapia de primă linie: **pertuzumab** + trastuzumab + chimioterapie și-a dovedit superioritatea comparativ cu asocierea trastuzumab + chimioterapie și reprezintă **tratamentul de elecție pentru neoplasmul mamar metastatic netratat anterior HER2+** (datorită beneficiului privind SG) – nivel de evidență IA; se precizează că la momentul publicării ghidului nu s-a realizat comparația terapiei cu pertuzumab cu alte terapii anti-HER2 cum ar fi: trastuzumab emtansin; din lipsă de date se recomandă să nu se utilizeze asocierea pertuzumab + trastuzumab + docetaxel decât ca primă linie terapeutică,

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

- în neoplasmul mamar metastatic HER2+ netrat anterior cu pertuzumab se poate utiliza **pertuzumab** și în afara primei linii terapeutice– nivel de evidență IIC,
- după terapia cu trastuzumab, trastuzumab emtansin, ca a doua linie de tratament, prezintă o eficacitate superioară comparativ cu alte terapii HER2 (versus lapatinib + capecitabină sau alt tratament ales)-nivel de evidență IA; se recomandă administrarea trastuzumab emtansin la pacienții care au înregistrat progresia bolii după cel puțin un regim terapeutic cu trastuzumab, datorită beneficiului terapeutic privind SG,
- în neoplasmul mamar metastatic HER2+ care a recidivat după terapia adjuvantă antiHER2 se vor utiliza alte opțiuni terapeutice anti-HER2, dacă acestea nu sunt contraindicate și sunt disponibile; în prezent nu s-a stabilit ordinea optimă a acestor tratamente- nivel de evidență IB,
- toxicitatea medicamentelor (dezvoltată în urma unei utilizări îndelungate sau prezentă la nivel local) trebuie luată în considerare (se recomandă radioterapia stereotactică în locul radioterapiei cerebrale atunci când este disponibilă și se poate utiliza (de exemplu, pentru un număr limitat de metastaze cerebrale).

În ghidul clinic american publicat în anul 2016 de NCCN [15] tratamentul neoplasmului mamar avansat HER2+ se realizează după cum urmează:

- tratament adjuvant cu trastuzumab pentru neoplasmul mamar cu tumora extinsă în ganglionii limfatici axiali; trastuzumab poate fi administrat și dacă tumora nu a atins ganglionii limfatici și este ≥ 1 cm – recomandare categoria 1;
- trastuzumab se administrează în mod optim, simultan cu paclitaxel (în cadrul terapiei cu doxorubicin+ciclofosfamidă) pe o perioadă de un an;
- un regim terapeutic cu **pertuzumab** poate fi administrat preoperator la pacienții cu neoplasm mamar incipient HER2+ stadiu ≥ T2 sau ≥ N1 pertuzumab poate fi administrat și ca tratament adjuvant;
- <u>terapii de elecție</u>:
  - antraciclină (doxorubicină) + ciclofosfamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab ± **pertuzumab;** se menționează că trastuzumab asociat cu o antraciclină generează toxicitate cardiacă semnificativă; se recomandă evitarea utilizării concomitente a trastuzumab+pertuzumab+antraciclină,
  - docetaxel + carboplatin + trastuzumab ± **pertuzumab,**
- <u>alte scheme terapeutice:</u>
  - doxorubicină + ciclofosfamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab ± **pertuzumab,**
  - docetaxel + ciclofosfamidă + trastuzumab,
  - fluorouracil + epirubicin + ciclofosfamidă urmate de docetaxel + trastuzumab + **pertuzumab,**
  - fluorouracil + epirubicin + ciclofosfamidă urmate de paclitaxel + trastuzumab + **pertuzumab,**

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

- paclitaxel + trastuzumab, pentru pacienții cu risc scăzut, stadiul I, mai ales pentru cei neeligibili pentru alte tratamente standard adjuvante, datorită comorbidităților prezente,
- **pertuzumab** + trastuzumab + docetaxel urmate de fluorouracil+epirubicin+ciclofosfamidă,
- **pertuzumab** + trastuzumab + paclitaxel urmate de fluorouracil+epirubicin+ciclofosfamidă.

Opțiuni terapeutice în neoplasmul mamar recurent sau metastatic:

❖ asocieri de chimioterapice
- ✓ ciclofosfamidă + doxorubicină + fluorouracil,
- ✓ fluorouracil + epirubicină + ciclofosfamidă,
- ✓ doxorubicină + ciclofosfamidă,
- ✓ epirubicină + ciclofosfamidă,
- ✓ ciclofosfamidă + metotrexat + fluorouracil,
- ✓ docetaxel + capecitabină,
- ✓ gemcitabină + paclitaxel,
- ✓ gemcitabină + carboplatin,
- ✓ paclitaxel + bevacizumab (conform rezultatelor din studii clinice bevacizumab în asociere cu agenți chimioterapici de linia I sau a II-a ameliorează modest perioada până la progresia bolii și ratele de răspuns dar nu și SG; asocierea bevacizumab + paclitaxel are efect optim în ceea ce privește progresia bolii),

❖ medicamente de primă linie în neoplasmul mamar HER2+:
- **pertuzumab** + trastuzumab + docetaxel – categoria 1,
- **pertuzumab** + trastuzumab + paclitaxel,

❖ alte scheme de tratament în patologia HER2+:
- trastuzumab emtansin,
- trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin,
- trastuzumab + docetaxel,
- trastuzumab + vinorelbină,
- trastuzumab + capecitabină,

❖ tratamentul în patologia HER2+, după expunerea la trastuzumab:
- lapatinib + capecitabină,
- trastuzumab + capecitabină,
- trastuzumab + lapatinib (fără terapie citotoxică),
- trastuzumab + alte medicamente.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

JUSTIFICAREA PUNCTAJULUI ACORDAT

4.1. DCI-uri noi 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 12 luni

Majoritatea cancerelor mamare sunt diagnosticate în momentul când afecțiunea este localizată în zona sânului cu sau fără răspândire locoregională la nivelul nodului limfatic (Howlander et al., 2003; Saint et al., 2003). În această fază boala este în general operabilă și poate fi tratată și vindecată. Cu toate acestea, 20%-45% dintre pacienți prezintă recidive iar cei cu afecțiune metastatică sau nerezecabilă sunt considerați, în general, incurabili. Valoarea mediană a supraviețuirii în stadiul metastatic este de aproximativ 24 de luni cu o speranță de viață pentru 5 ani cuprinsă între 18% și 23% [16].

Conform informațiilor prezentate anterior în ghidurile clinice [14,15], în tratamentul neoplasmului mamar HER2+ ca tratamente de linia întâi se pot utiliza: trastuzumab+chimioterapie, trastuzumab+ chimioterapie+pertuzumab, terapia hormonală administrată în combinaţie cu terapia anti-HER2 (trastuzumab sau lapatinib).

Considerând informațiile prezentate, pertuzumab **nu este singura alternativă terapeutică** care poate fi utilizată în prima linie terapeutică, la pacienții diagnosticați cu cancer mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică, care prezintă o speranță medie de supraviețuire mai mică de 12 luni.

4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni

Studiul CLEOPATRA (Clinical Evaluation of Pertuzumab And TrAstuzumab, Evaluarea clinică a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab) este un studiu clinic de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, comparativ cu placebo, care a evaluat eficacitatea și siguranța **tratamentului cu pertuzumab în asociere cu trastuzumab și cu docetaxel** comparativ cu **tratamentul standard actual reprezentat de asocierea trastuzumab și docetaxel**, la pacientele cu cancer mamar metastatic sau recurent local, inoperabil, cu status HER2 pozitiv (tratament de linia întâi).

Obiectivul primar urmărit în acest studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii, evaluată de un Comitet de Recenzie Independent (CRI), comparativ, pentru cele două brațe de tratament: pertuzumab+trastuzumab+docetaxel și placebo+trastuzumab+docetaxel.

La data analizei finale a obiectivului primar, perioada mediană de urmărire a fost de 77,1 săptămâni (17,8 luni) în brațul cu pertuzumab și de 73,1 săptămâni (16,9 luni) în brațul de control. CRI a raportat în total, 433 de paciente care au prezentat un eveniment (progresia bolii sau deces):191 (47,5%) în brațul cu pertuzumab și 242 (59,6%) în brațul de control. Majoritatea acestor evenimente au fost reprezentate de progresia bolii (180 [94,2%] în brațul cu pertuzumab și 226 [93,4%] în brațul de control), urmată de deces.

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

Proporția pacientelor care au raportat un eveniment la 12 luni a fost de 65% în grupul cu pertuzumab și de 51% în grupul de control.

La momentul acestei analize finale [17-19], **durata mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost semnificativ ameliorată cu 6,1 luni în brațul de tratament cu pertuzumab** comparativ cu brațul de control (18,5 luni comparativ cu 12,4 luni cu p<0,0001), ceea ce înseamnă o reducere a riscului de progresie a bolii cu 38% (HR=0,62, IC 95% [0,51 ; 0,75], p<0,0001).

Datele finale ale analizei de supravieţuire globală, au aratat o durată mediană a supravieţuirii globale de 56,5 luni pentru pacientele din braţul Pertuzumab, comparativ cu cele din braţul de control, unde durata mediană a supravieţuirii a fost de 40,8 luni (HR=0,68, IC 95% [0,56 ; 0,84], p < 0,0001). Astfel că pacienții **trataţi cu Pertuzumab, au prezentat o îmbunătăţire a supravieţuirii globale cu 15,7 luni.**

Drept urmare, considerăm că Pertuzumab, în prima linie de tratament metastatic, este **singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul creşte supravieţuirea medie cu minim 3 luni faţă de tratamentul "standard of care" actual** în România.

4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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 - Cancerul nu este o afecțiune rară în lume [20]. Există diferențe între tipurile de cancere și regiuni. Creșterea continuă și îmbătrânirea populației determină creșterea poverii cancerului în lume, a ratelor de incidență și mortalitate.

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1.HAS - BT 1, important	**15**	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.NICE/SMC – nu este recomandat, Pertuzumab este rambursat prin Cancer Drug Fund	**0**	**0**
2.2. IQWIG/GBA –există raport de evaluare publicat	**15**	**15**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 19 țări	**25**	**25**
4. Stadiul evolutiv al patologiei		
4.1. DCI-uri noi 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 12 luni – nu este singura alternativă terapeutică	**0**	**0**
4.2. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI Pertuzumab este singura alternativă terapeutică pentru care tratamentul crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni față de standardul terapeutic	**10**	**10**
4.3. DCI-uri noi pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai multe 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	**0**	**0**
TOTAL PUNCTAJ	**65 puncte**	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale
Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Pertuzumabum întrunește punctajul care permite admiterea condiționată de încheierea contratelor cost-volum, în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul Pertuzumab, indicat *în asociere cu trastuzumab şi docetaxel la pacienţii adulţi cu neoplasm mamar metastatic HER2-pozitiv sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.*

8. REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Rezumatul Caracteristicilor Produsului, *Perjeta 420 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă,* http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/ 002547/ WC500140980.pdf, accesat în august 2016,
2. Haute Autorité de Santé, Commission de la Transparence, *Perjeta 420 mg, solution à diluer pour perfusion, Avis 24 juillet 2013*, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12851_PERJETA%20INS_Avis2_CT12851 .pdf;
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, *et al*. *Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2*. N Engl J Med. 2001;344(11):783-92,
4. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, *et al*. *Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group*. J Clin Oncol. 2005;23(19):4265-74,
5. Valero V, Forbes J, Pegram MD, *et al*. *Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens*. J Clin Oncol. 2011;29(2):149-56,
6. Dawood S, Broglio K, Ensor J, *et al*. *Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cance*r. Ann Oncol. 2010;21(11):2169-74,
7. The National Institute for Health and Care Excellence, Guidance in Development, www.nice.org.uk/ guidance/indevelopment/gid-tag322/documents, accesat în august 2016,
8. Cancer Drug Fund, dovadă rambursare https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/02/ncdf-list-01-02-16.pdf,
9. NICE Decision Support Unit https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag322/resources/breast-cancer-her2-positive-metastatic-pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-dsu-spec-assessing-technologlies-that-are-not-cost-effective-at-a-zero-price2,

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

10. Scottish Medicines Consortium, *Pertuzumab 30mg/mL concentrate for solution for infusion (Perjeta) SMC No. 897/ 6 September 2013*,
11. Scottish Medicines Consortium, *Pertuzumab 30mg/mL concentrate for solution for infusion (Perjeta) SMC No. 897/13,* Resubmission, Raport published in 10 October 2014,
12. Scottish Medicines Consortium, *Pertuzumab 30mg/mL concentrate for solution for infusion (Perjeta) SMC No. 897/13,* Resubmission, Raport published in 5 May 2017,
13. IQWIG, *Pertuzumab – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V*, https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf,
14. Cardoso F, Costa A., Norton L. et al., *ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)*, Annals of Oncology/00:1-18, 2014, https://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2014/09/17/annonc.mdu385.full.pdf+html, accesat în august 2016,
15. National Comprehensive Cancer Network, *Breast Cancer*, version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp, accesat în august 2016,
16. European Medicines Agency, Science Medicines Health, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) *Assessment report Perjeta International non-proprietary name: PERTUZUMAB*, Procedure No. EMEA/H/C/002547/000013 December 2012 EMA/17250/2013,
17. Swain SM, Kim SB, Corte´s J et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013; 14: 461–471,
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Annals of Oncology 2015; 26: 1547–1573,
19. Sandra M. Swain, M.D., José Baselga et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. NEJM 2015; 372; 724– 734,
20. Ferlay J. et al., *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008*, Int. J. Cancer: 127, 2893-2917 (2010).

Șef DETM
Dr. Vlad Negulescu