



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

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

Numărul dosarului	34263
Data depunerii dosarului	31.10.2024

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Trastuzumabum Deruxtecanum

1.2. DC: Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01FD04

1.4 Data eliberării APP: 18 Ianuarie 2021

1.5. Deținătorul de APP: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Germania

1.6. Tip DCI: cunoscut cu indicație terapeutică nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare și mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	100 mg/5ml (20 mg/ml)
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. din sticlă brună de 10 ml care conține 100 mg trastuzumab deruxtecan

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024 actualizat (20.08.2025):

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	6861,26 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6861,26 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Enhertu

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

Doze și mod de administrare

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

Enhertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab emtanzină.

Alegerea pacienților – cancer gastric

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

Doze – cancer gastric

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

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate ca perfuzii cu durată de 30 minute.

Viteza de perfuzie a Enhertu trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă simptome asociate perfuziei. Administrarea de Enhertu trebuie oprită definitiv în cazul apariției reacțiilor severe asociate perfuziei.

Premedicație

Enhertu este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză de Enhertu, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schemă terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT₃ și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Mod de administrare

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

Grupe speciale de pacienți

Vârștnici: Nu este necesară ajustarea dozei de Enhertu la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

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

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

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

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.din RCP Enhertu.

PRECIZARE SETS PRIVIND CRITERIILE DE EVALUARE SOLICITATE

Reprezentantul din România al Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață a solicitat evaluarea dosarului cu nr. 34263/2024 aferent medicamentului cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum și DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pentru indicația terapeutică: „în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab,, prin aplicarea criteriilor de evaluare corespunzătoare Tabelului 7 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă,,.

Menționăm că ANMDMR a solicitat companiei prin adresele din 14.11.2024 cu nr.de înregistrare 35908E și din 06.08.2025 cu nr.de înregistrare 54325S, depunerea raportului intermediar aferent studiului a cărui autorizație de desfășurare a fost inclusă în documentația depusă.

Ca urmare a solicitării ANDMMR, compania Astra Zeneca a transmis raportul intermediar al studiului DESTINY–Gastric 04, dar nu în integralitatea lui, prin adresa cu nr. de înregistrare 55060C/08.08.2025.

2. GENERALITĂȚI PRIVIND CANCERUL GASTRIC

Statisticile GLOBOCAN România 2022 situează cancerul gastric pe locul 6 ca incidență și mortalitate din totalul cancerelor, cu o incidență anuală de 3823 de cazuri și o prevalență la 5 ani de 5371 cazuri (28.2/100.000 de locuitori). La sexul masculin, cele mai frecvente cancere au fost înregistrate în strânsă legătură cu următoarele

localizări: prostată, plămân, colorectal, vezica urinară și stomac (GLOBOCAN 2022). La sexul feminin, cele mai frecvente cancere au fost înregistrate în strânsă legătură cu următoarele localizări: sân, colorectal, col uterin, plămân și corp uterin (GLOBOCAN 2022). Cele mai frecvente localizări la ambele sexe (GLOBOCAN 2022), au fost în ordine descrescătoare: cancer colorectal, sân, plămân, prostată, vezică urinară.

Cele mai multe cancere care pot fi prevenite, conform Legii 293/2022 cu modificările și completările ulterioare, sunt: cancerul de col uterin (100%), cancerul pulmonar, al cavității bucale și al esofagului (90%) urmate de melanom și cancerul de stomac (75%) și cancerul colorectal (55%), astfel încât potențialul de a extinde intervențiile preventive rămâne unul ridicat.

La nivel mondial, cancerul de stomac se situează pe locul 5 din punct de vedere al frecvenței, incidența cancerului gastric fiind foarte crescută în Asia de Est (Mongolia având ratele de incidență cele mai mari) și Europa de Est și respectiv cea mai scăzută în Africa.

Etiologia cancerului gastric este multifactorială. Dintre factorii de risc implicați în apariția cancerului gastric se numără:

1. *infecția cu Helicobacter pylori*, care este recunoscută de către Agenția Internațională pentru cercetarea cancerului (IARC) ca fiind un factor carcinogen gastric de grup 1; Infecția cu H. pylori determină gastrită cronică, care duce în cele din urmă, la gastrită atrofică și metaplazie intestinală pre-malignă. O mare parte din datele epidemiologice (creșterea frecvenței cancerului la populații cu status socio-economic scăzut) pot fi explicate prin răspândirea intrafamilială a H. pylori;

2. *factori alimentari* – pot fi atât inițiatori cât și promotori ai carcinogenezei; dieta bogată în sare crește probabil riscul de apariție a cancerului gastric; Nitrații alimentari pot fi transformați în nitrozoamine de către bacterii la PH neutru. Nitrozoaminele sunt cunoscute ca având rol cancerigen la animale, însă dovezile în carcinogeneza umană sunt limitate. Nitrozoaminele au fost identificate în stomacul pacienților cu aclorhidrie, aceste persoane asociind un risc crescut de dezvoltare a cancerului; Agenția Internațională pentru cercetarea cancerului (IARC) a raportat existența asocierii dintre consumul de carne procesată și apariția cancerului de stomac;

3. *fumatul* - crește riscul de cancer gastric de până la 3 ori;

4. *anomaliile genetice* – cea mai frecventă anomalie este pierderea heterozigozității genelor supresoare tumorale, ca de ex. p53 (întâlnită în 50% din cancere precum și în stările precanceroase) și gena care codifică APC (adenomatous polyposis coli)- întâlnită în peste o treime din cancerele gastrice; Aceste anomalii sunt similare cu cele întâlnite în cancerului colorectal. Mutația genei caderinei 1 (CDH1) se asociază cu apariția cancerului gastric difuz ereditar. Această mutație este o trăsătură autosomal dominantă cu penetranță ridicată. Pacienții afectați dezvoltă de obicei cancer gastric timpuriu (vârsta medie 38 de ani). Femeile care prezintă mutația genei caderinei 1, prezintă un risc ridicat de a dezvolta și cancer mamar lobular. Alte sindroame genetice care predispun la cancerul de stomac includ polipoza adenomatoasă familială, sindromul Lynch, sindromul polipozei juvenile și sindromul Peutz-Jeghers.

Alte afecțiuni ereditară, gastrita atrofică autoimună metaplastică asociază un risc de 3x mai mare de a dezvolta adenocarcinom gastric. Pacienții cu gastrita atrofică autoimună metaplastică dezvoltă anticorpi împotriva celulelor parietale și împotriva factorului intrinsec, pompei de proton H⁺, K⁺-ATP-ază. Complicațiile asociate gastritei atrofice autoimune metaplastice includ deficiența de vitamina B12, adenocarcinom gastric și apariția de tumori neuroendocrine.

5. *antecedente heredo-colaterale de cancer gastric- rudele de gradul I ale pacienților cu cancer gastric* au un risc relativ de 2-3 ori mai mare de dezvoltare a bolii, dar acest lucru poate fi legat de mediul de viață, mai degrabă decât de componenta ereditară.

6. polipii gastrici - pot fi precursori ai cancerului. Polipii inflamatori se pot dezvolta la pacienții care iau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), iar polipii foveolari fundici sunt frecvent observați la pacienții care iau inhibitori ai pompei de protoni. Polipii adenomatoși, în special cei multipli, deși rari, sunt cei mai predispuși la dezvoltarea cancerului. Suspiciunea de cancer gastric este crescută dacă un polip adenomatos are un diametru > 2 cm sau are o histologie viloză.

7. *anemia Biermer* – asociază un risc crescut pentru dezvoltarea carcinomului gastric datorită gastritei atrofice însoțitoare;

8. *gastrectomia parțială*- prezintă un risc crescut pentru apariția cancerului gastric, indiferent dacă operația este efectuată pentru un ulcer gastric sau duodenal; acest lucru se datorează probabil lipsei de eradicare a infecției cu H. pylori.

Din punct de vedere morfopatologic, se descriu 2 tipuri majore ale cancerului gastric:

1) tipul I - intestinal, cu structuri glandulare bine diferențiate; tumorile apar ca leziuni polipoide sau ulcerate cu margini proeminente, rotunjite. Metaplazia intestinală poate fi observată la nivelul mucoasei înconjurătoare, adesea cu prezența H. pylori. Acest tip este mai probabil să implice stomacul distal și să apară la pacienții cu gastrită atrofică. Există o asocieră puternică cu factorii de mediu.

2) tipul II - difuz, în care coeziunea celulară este redusă, astfel încât celulele nediferențiate, tind să infiltreze peretele gastric. Poate implica orice porțiune a stomacului, în special cardia și are un prognostic nefavorabil, comparativ cu tipul intestinal. Pierderea expresiei moleculei de adeziune celulară E-cadherine, reprezintă evenimentul cheie al carcinogenezei cancerului gastric difuz; spre deosebire de cancerul gastric de tip I, cancerul de tip II are incidență similară în toate regiunile geografice și apar mai des la persoane tinere. În țările vestice, aproximativ 50% din cancerul gastric apar la nivelul stomacului proximal.

95% dintre tumorile maligne ale stomacului sunt încadrate ca adenocarcinom gastric.

Din punct de vedere clinic, 50% dintre pacienții cu cancer gastric incipient diagnosticați prin programe de screening nu prezintă simptome. În același timp, majoritatea pacienților cu carcinom gastric au stadiu avansat la momentul prezentării la medic. Cel mai frecvent simptom al bolii avansate este durerea epigastrică, greu de diferențiat de durerea din cadrul bolii ulceroase peptice. Durerea poate varia ca intensitate, sau poate fi constantă și severă, fiind însoțită uneori de greață, anorexie și pierderea în greutate. Vărsăturile sunt frecvent întâlnite și pot fi severe dacă tumora interesează pilorul. Disfagia poate apărea atunci când tumora interesează fundul stomacului. Hematemeza și melena este neobișnuită, dar anemia datorită pierderilor oculte de sânge este frecvent întâlnită. Nu există niciun simptom specific care să sugereze dezvoltarea cancerului gastric incipient.

Pacienții pot prezenta în stadii avansate ascită, prin carcinomatoză peritoneală, icter din cauza metastazării hepatice, hepatomegalie, fracturi, prin metastazare la nivel osos, sau o masă ovariană sau rectală. Metastazele pot disemina la nivelul oaselor, sistemului nervos central, plămânilor, producând simptome caracteristice. Pierderea involuntară în greutate este adesea manifestarea predominantă. Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă o formațiune epigastrică palpabilă însoțită de sensibilitate abdominală. Uneori se constată prezența unei adenopatii la nivelul ombilical, fosei supraclaviculare stângi, sau axilar stâng. Această formă de cancer se asociază frecvent cu fenomene paraneoplazice, precum dermatomiozită și acantosis nigricans.

Diagnosticul este confirmat la examinarea histopatologică, după prelevarea de biopsii endoscopice. Întrucât o biopsie nu exclude diagnosticul de cancer gastric, din leziunile suspecte sunt prelevate până la 8-10 biopsii. Pentru stadializarea tumorii gastrice este utilizat CT de torace și abdomen, eco-endoscopia, PET sau laparoscopia. Pentru stadializare se utilizează clasificarea TNM. În momentul prezentării la medic, două treimi dintre pacienți se află în stadiul 3 sau 4, respectiv stadiul avansat. Gradul de diferențiere histologică al tumorii influențează, rata de supraviețuire. Expresia receptorului 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2) este amplificată la aproximativ 20% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastro-esofagică local, stadiu avansat sau metastatic, fiind raportate rate mai mari ale pozitivității HER2 la pacienții cu histopatologie intestinală, decât la cei cu histopatologie difuză.

La pacienții cu boală metastatică, ratele de supraviețuire sunt foarte mici, rata estimată de supraviețuire la 5 ani fiind de 5-20%, iar mediana supraviețuirii globale fiind sub 1 an.

Terapiile de primă linie recomandate în prezent pentru cancerul gastric, sau de joncțiune eso-gastrică, stadiul local avansat, inoperabil sau metastatic includ chimioterapia de bază (medicamente citotoxice care conțin fluoropirimidină și platină) în asociere cu terapie în funcție de statusul CPS, HER2 și PD-L1:

- pentru cancerul gastric sau de joncțiune eso-gastrică care asociază amplificarea expresiei HER2, opțiunea de tratament este chimioterapia în asociere cu trastuzumab. Terapia cu pembrolizumab, în asociere cu trastuzumab,

fluoropirimidină și chimioterapie care conține platină, a fost aprobată de către Comisia Europeană în august 2023 (Keytruda II/133) ca primă linie pentru adenocarcinomul gastric sau de joncțiune gastroesofagienă, **HER2-pozitiv**, stadiu local avansat, inoperabil sau metastatic, la adulții ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un CPS ≥ 1 .

- pentru 80% dintre pacienții cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune eso-gastrică, HER2-negativ, local avansat sau metastatic, tratamentul este chimioterapie care se poate asocia, în funcție de statusul PD-L1, CPS, cu nivolumab sau pembrolizumab. Terapia cu nivolumab a fost aprobată de către Comisia Europeană în 2021 (Opdivo II/96) pentru a fi administrată în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidină și platină ca primă linie pentru pacienții adulți cu adenocarcinom gastric, al joncțiunii gastroesofagiene sau esofagian **HER2-negativ**, avansat sau metastatic, ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor pozitiv combinat (CPS) ≥ 5 . Terapia cu pembrolizumab a primit aprobarea Comisiei Europene în noiembrie 2023 (Keytruda II/135) ca primă linie pentru adenocarcinomul gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene **HER2-negativ** la adulții ale căror tumori exprimă PD L1 cu un CPS ≥ 1 .

Cancerul gastric HER2-pozitiv avansat local sau metastatic rămâne o boală incurabilă. Progresia bolii după un regim de primă linie care include o terapie anti-HER2, asociază un prognostic nefavorabil în ceea ce privește supraviețuirea acestor pacienți.

Ramucirumab (un anticorp monoclonal care vizează receptorul 2 al factorului de creștere endotelial vascular) în asociere cu sau fără paclitaxel este unul dintre tratamentele de linia II autorizate de către Comisia Europeană pentru cancerul gastric. Rezultatele obținute în studiile clinice pivot REGARD și RAINBOW au inclus pacienți indiferent de expresia HER2.

Alte opțiuni de tratament ca terapie de linia a doua sau ulterioară, menționate în EPAR Enhertu (2022), includ: docetaxel, paclitaxel, irinotecan și FOLFIRI (acid folinic, fluorouracil și irinotecan).

Pembrolizumab, ca tratament de linia II pentru cancerul gastric a fost aprobat de către Comisia Europeană pentru indicația: „*KEYTRUDA este indicat în monoterapie pentru tratamentul următoarelor tumori MSI-H sau dMMR, la adulți cu: cancer gastric, de intestin subțire sau biliar, nerezecabil sau metastatic, care prezintă progresie a bolii în timpul sau după administrarea a cel puțin unui tratament anterior,*”.

Schemele de tratament recomandate în linia a treia sau ulterioară, **identificate de către CHMP și listate în EPAR Enhertu (2022)** sunt: irinotecan, taxani, pembrolizumab (dacă expresia PD-L1 prin CPS ≥ 1) și schema de tratament cu trifluridină/tipiracil.

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR INTERNAȚIONALE ESMO ȘI NCCN PRIVIND TERAPIA DE LINIA A DOUA ȘI ULTERIOARE PENTRU CANCERUL GASTRIC

Recomandările ghidului ESMO 2022 intitulat „Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up”, privind terapia de linia II a cancerului gastric avansat sunt prezentate în figura următoare.

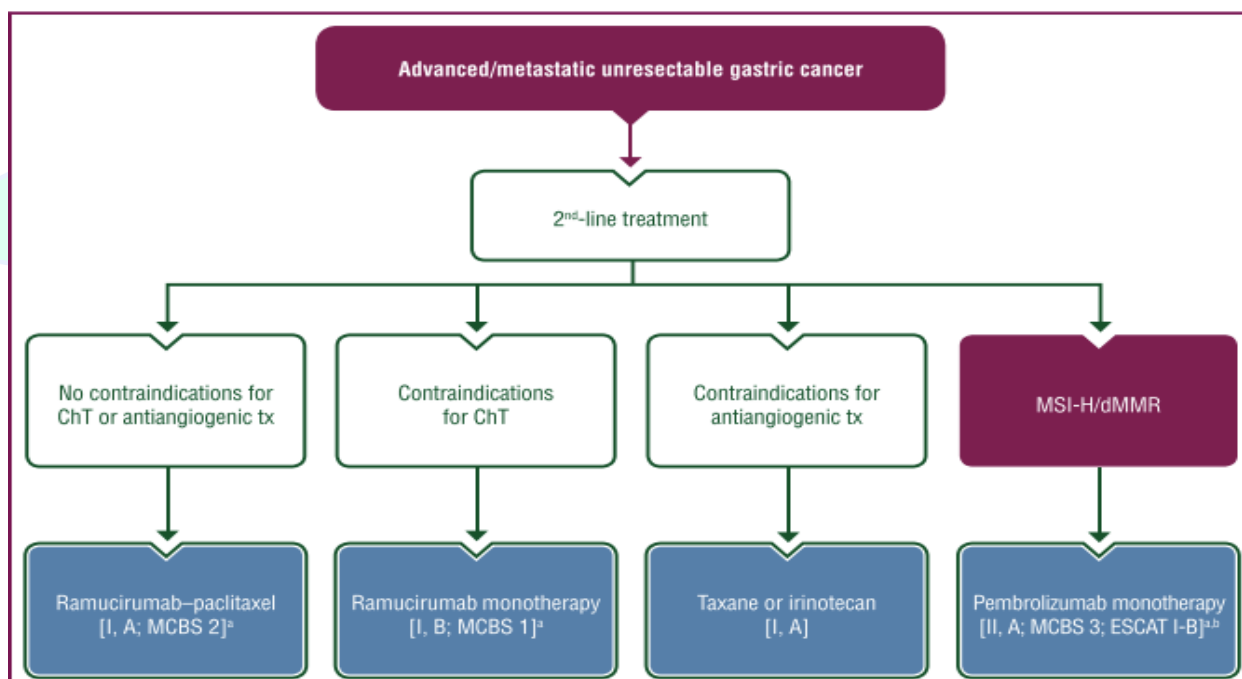


Figure 3. Treatment algorithm for second-line treatment of advanced/metastatic unresectable gastric cancer.
Purple: general categories or stratification; white: other aspects of management; blue: systemic anticancer therapy.
ChT, chemotherapy; dMMR, mismatch repair deficient; EMA, European Medicines Agency; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets; FDA, Food and Drug Administration; MCBS, ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSI-H, microsatellite instability-high; tx, treatment.
*ESMO-MCBS v1.1^{11,2} was used to calculate scores for 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/esmo-mcbs-evaluation-forms>).
¹ESCAT 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.¹¹

Sursa: ESMO Gastric cancer 2022, F. Lordick et al., <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>

Figura 1. Terapiile de linia a II-a pentru cancerul gastric avansat/metastatic recomandat de Societatea Europeană de Oncologie medicală

Conform recomandărilor ghidului ESMO 2022 pentru tratamentul cancerului gastric, dacă terapia cu ramucirumab nu este disponibilă, se recomandă fie administrarea monoterapiei cu paclitaxel, docetaxel sau irinotecan [I, A], fie regimul de tratament cu FOLFIRI [II, B].

Pentru pacienții tratați cu 2 linii de tratament, tratamentul cu medicamentul cu DCI Combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) este recomandat [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3], iar alternativele de tratament de linia a III-a includ taxan sau irinotecan [II, B].

Ghidurile NCCN pentru tratamentul cancerului gastric, versiunea 3 din 2025, precizează că terapia de linia a 2-a pentru stadiul nerezecabil avansat sau metastatic este dependentă de terapia administrată anterior și de statusul de performanță.

Regimurile de tratament preferate ca linia a II-a pentru cancerul gastric stadiul nerezecabil avansat sau metastatic sunt:

1. asocierea ramucirumab + paclitaxel (categoria 1)*
2. fam-trastuzumab deruxtecan-nxki – adenocarcinom cu supraexpresia HER 2 pozitivă
3. docetaxel (categoria 1)*
4. paclitaxel (categoria 1)*
5. irinotecan (categoria 1)*
6. fluorouracil + irinotecan
7. combinații (Trifluridinum+Tipiracilum) ca terapie de linia a III-a sau terapii de linii ulterioare

* (category 1: ≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses)

Alte regimuri de tratament de linia a II-a pentru cancerul gastric stadiul nerezecabil avansat sau metastatic recomandate:

1. ramucirumab (categoria 1)*
2. irinotecan + cisplatin
3. fluorouracil + irinotecan + ramucirumab
4. irinotecan + ramucirumab
5. docetaxel + irinotecan (categoria 2B)

Opțional, pentru anumite situații:

1. entrectinib, larotrectinib, sau repotrectinib – pentru tumorile cu gene de fuziune pozitive NTRK
2. pembrolizumab – pentru tumori MSI-H sau dMMR
3. nivolumab + ipilimumab – pentru tumori MSI-H sau dMMR
4. pembrolizumab – pentru tumori TMB-H (*tumor mutational burden high*)
5. dostarlimab -gxly – pentru tumori MSI-H sau dMMR
6. dabrafenib sau trametinib – pentru tumori cu mutație BRAF V600E
7. selpercatinib – pentru tumori cu gene de fuziune pozitive RET.

4. SITUAȚIA ACTUALĂ PRIVIND RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI CU DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

Conform H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum este listat cu simbolul „**1^o” la poziția 176 în P3: Programul național de oncologie, din cadrul Sublistei C „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%,, SECȚIUNEA C2 „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc,,.

Protocolul aferent DCI Trastuzumabum Deruxtecanum publicat în O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare este redat în cele ce urmează:

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM*)

*) Introdus prin O. nr. 1.837/447/2023 de la data de 31 mai 2023.

1. CANCER MAMAR

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

a) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

b) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 1+ la imunohistochimie sau HER2 2+ la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculară prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). (...)

2. CANCER GASTRIC

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum):

Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Adulți cu vârstă ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)], Pacienți care au primit anterior cel puțin 2 scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

III. Criterii de excludere/contraindicații

- Sarcină/alăptare.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatic - tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).
- Metastaze cerebrale active (la aprecierea medicului curant).
- Adenocarcinom gastric sau al JGE fără expresie HER, sau HER2 negativ

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - a se vedea subpt. V de la cancer mamar

VI. Schema terapeutică

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclul de 21 de zile), conform instrucțiunilor din RCP produsului.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT₃ și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab Deruxtecanum, conform recomandărilor din RCP.

Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- Sarcina/alăptare.
- Reacții adverse severe - BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare

• Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.
- Hemoleucograma completa trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze.

IX. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.,,

5. ALTERNATIVELE TERAPEUTICE DE LINIA A II-A RAMBURSATE PENTRU TRATAMENTUL CANCERULUI GASTRIC ȘI COMPARATORII PENTRU DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM

Conform O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, indicațiile rambursate ale ramucirumab ca terapie de linia a 2-a a cancerului gastric sunt următoarele:

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

I. Indicații:

A. Cancer gastric

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

Medicamentul cu DCI Ramucirumabum administrat fie ca asociere ramucirumab+paclitaxel fie în monoterapie nu respectă definiția comparatorului din OMS nr. 861/2014 actualizat.

Referitor la opțiuni de tratament de linia a doua sau ulterioară **identificate de către CHMP și listate în EPAR Enhertu care** includ: docetaxel, paclitaxel, irinotecan și FOLFIRI (acid folinic, fluorouracil și irinotecan), precizăm că medicamentele cu **autorizație națională de punere pe piață** listate în P3: Programul național de oncologie, respectiv paclitaxel, oxaliplatin și irinotecan, nu sunt autorizate de către ANMDMR pentru administrare în tratamentul cancerului gastric, iar docetaxelul cu **autorizație de punere pe piață națională dar și centralizată** inclus de asemenea în Listă în programul de oncologie, este autorizat pentru tratamentul pacienților cu adenocarcinom gastric metastazat, inclusiv adenocarcinom al joncțiunii gastroesofagiene, care nu au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică, în asociere cu cisplatină și 5-fluorouracil.

În contextul în care, în indicația pentru medicamentul Enhertu se specifică că acest tratament se adresează pacienților cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab, amintim care este indicația din protocolul aprobat pentru DCI Trastuzumabum, listat în O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare:

„B. Tratamentul cancerului gastric metastazat

Trastuzumab în asociere cu capecitabină sau 5-fluorouracil și sare de platină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene, metastazat sau local avansat (inoperabil), HER2 pozitiv, cărora nu li s-a administrat anterior tratament împotriva cancerului pentru boala lor metastatică,,

În concluzie, SETS nu a identificat un comparator relevant pentru ENHERTU, ca terapie de linia a 2-a pentru pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastroesofagiană (GEJ) HER2-pozitiv, avansat, care au primit 1 regim anterior pe bază de trastuzumab în terapia de primă linie. În acest context, considerăm că aplicarea criteriilor tabelului nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare este adecvată pentru evaluarea tehnologiei cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum și indicația: *„în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab,,*

6. AUTORIZAȚIA DE STUDII CLINICE ȘI RAPORTUL INTERMEDIAR CARE DOVEDESC DERULAREA PE TERITORIUL ROMÂNIEI A UNUI STUDIU CLINIC AL MEDICAMENTULUI EVALUAT PE INDICAȚIA DEPUȘĂ

La depunerea inițială a dosarului în 31.10.2024, solicitantul a inclus în cadrul documentației autorizația de studii clinice aferent studiului DESTINY – Gastric 04, însă nu și raportul studiului. În adresa de confirmare a primirii documentației elaborată de către ANMDMR, înregistrată cu nr. 35908E/14.11.2024, care a fost transmisă companiei AstraZeneca a fost solicitat depunerea acestui raport. Compania AstraZeneca a transmis către ANMDMR informarea conform căreia raportul va fi disponibil în luna iulie 2025 (adresa are nr. de înregistrare 37837/02.12.2024).

La data de 06.08.2025 (nr. de înregistrare 54325S/06.08.2025), ANMDMR a solicitat din nou companiei depunerea raportului intermediar al studiului. Răspunsul solicitat a fost primit prin adresa cu nr. de înregistrare 55060C/08.08.2025. În urma verificării raportului intermediar al studiului, SETS a constatat că acesta este incomplet datorită lipsei anexelor, acestea fiind necesare pentru ca documentul să fie considerat corespunzător pentru punctarea cu 45 de puncte.

Precizăm că autorizația studiului clinic DESTINY – Gastric 04 are nr. de înregistrare de la ANMDMR 16041E/19.05.2023. Conform acesteia nr. EudraCT de identificare al studiului este: 2020-004559-34, iar nr. de protocol (versiunea 3) datat 19.01.2022 este DS8201-A-U306. Au fost autorizate 4 centre de investigație clinică în România, în București, Cluj-Napoca, Craiova și Baia Mare.

Titlul studiului este: „*A Phase 3, Multicenter, 2-Arm Randomized, Open-Label Study of Trastuzumab Deruxtecan in Subjects with HER2 Positive Metastatic and/or Unresectable Gastric or Gastro Esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma Subjects who have Progressed on or After a Trastuzumab-Containing Regimen (DESTINY-Gastric04)*”,.

Conform informațiilor disponibile pe site-ul Clinical Trials Register, 9 pacienți s-a estimat a fi înrolați în studiul din România, în timp ce în tot studiul nr. de pacienți estimat a fi înrolați a fost de 490. Acest studiu a evaluat eficacitatea și siguranța trastuzumab deruxtecan în comparație cu ramucirumab + paclitaxel, administrate în regim deschis, la pacienții cu adenocarcinom gastric sau gastro-esofagian HER2-pozitiv (definit ca imunohistochimie [IHC] 3+ sau IHC 2+/hibridizare in situ [ISH]+, conform ghidurilor Societății Americane de Oncologie Clinică și Colegiului Patologilor Americani) care au progresat în timpul sau după un regim care conține trastuzumab și nu au primit nicio terapie sistemică suplimentară. Participanții au fost randomizați în raport 1:1 pentru a fi alocați fie pe brațul cu tratament trastuzumab deruxtecan, fie pe brațul cu tratament ramucirumab + paclitaxel.

Obiectivul principal a fost reprezentat de evaluarea supraviețuirii globale.

Obiectivele secundare au fost evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii, rata de răspuns obiectiv, durata răspunsului, rata de control a bolii, siguranța, farmacocinetica și imunogenitatea trastuzumab deruxtecan.

Studiul a fost inițiat la data de 21.05.2021 și s-a desfășurat în centre din Europa, America de Nord, America de Sud și Asia. Data estimată de finalizare a studiului a fost de 01.02.2026.

Date privind eficacitatea și siguranța terapiei cu trastuzumab deruxtecan provenite din raportul intermediar al studiului DESTINY – Gastric 04, sunt considerate confidențiale și nu sunt redactate în cadrul acestei evaluări.

Conform precizărilor companiei, dosarul nu poate fi completat cu un capitol esențial al raportului, intitulat „*Payer Statistical Analysis Plan (PSAP)*”. Acest capitol nu este disponibil și nu există o dată certă privind disponibilitatea acestuia.

7. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Trastuzumabum Deruxtecanum și DC Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este compensat pentru indicația de la punctul 1.9 în 9 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Portugalia, Slovenia, Belgia.

8. STADIUL EVOLUTIV

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

Conform informațiilor prezentate în EPAR Enhertu, supraviețuirea la 5 ani pentru cancerul gastric avansat sau metastatic este de aproximativ 5-20%, iar mediana supraviețuirii globale este mai mică de 1 an. Multe studii efectuate au evidențiat faptul că pacienții cu cancer gastric metastatic asociază un prognostic slab, având o speranță de viață scurtă.

Conform unui studiu realizat în urma colectării de date privind cancerul gastric metastatic între anii 2010 și 2015 din baza de date „US NCI’s Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER)* care este accesibilă pe site-ul „<https://seer.cancer.gov>” mediana supraviețuirii globale pentru pacienții cu metastaze cu o singură localizare sau cu localizări multiple a fost de 4 luni și respectiv 3 luni. Studiul a inclus un număr de 10,262 de pacienți. Dintre aceștia, 4,699 (45.79%) au prezentat o singură localizare a metastazelor, iar un număr de 1,308 (12.75%) au prezentat localizări multiple ale metastazelor.

Conform datelor din perioada 2014-2020 furnizate de către același Institut Național de Cancer din SUA, rata de supraviețuire relativă de 5 ani, pentru cancerul gastric, variază în funcție de stadiu și este de 7% pentru stadiul metastatic.

Rezultatele studiului observațional, RAMIS, retrospectiv, efectuat în 20 de spitale spaniole, la 317 pacienți diagnosticați cu cancer gastric metastatic sau local avansat, nerezecabil care au început tratamentul de linia a II-a cu ramucirumab în perioada decembrie 2015 și decembrie 2018, au evidențiat că mediana supraviețuirii fără progresia bolii și a supraviețuirii globale au fost de 3,9 luni (ÎÎ 95%: 3,4–4,3) și respectiv de 7,4 luni (ÎÎ 95%: 6,4–8,9) cu regimul ramucirumab + paclitaxel și de 2,0 luni (1,1–2,8) și respectiv 4,3 luni (ÎÎ 95%: 1,9–7,3) cu ramucirumab monoterapie. 93,7% dintre pacienți au fost tratați cu asocierea ramucirumab + paclitaxel și 6,3% au fost tratați cu ramucirumab în monoterapie. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 62,5 ani și 66,9% dintre aceștia au fost bărbați. 77.6% dintre pacienți au fost diagnosticați cu adenocarcinom gastric.

În raportul NICE publicat la data de 27 ianuarie 2016 (www.nice.org.uk/guidance/ta378) pentru medicamentul ramucirumab, ca tratament de linia a II-a în asociere de paclitaxel pentru cancerul gastric avansat, Comitetul a concluzionat că speranța de viață pentru pacienții al căror diagnostic este de cancer gastric avansat sau adenocarcinom al joncțiunii gastro-esofagiene este mai mică de 24 de luni. Această concluzie s-a bazat pe rezultatele studiilor clinice pivot care au stat la baza autorizării medicamentului ramucirumab ca linia a-II-a de tratament pentru cancerul gastric, stadiu avansat, respectiv studiul REGARD și studiul RAINBOW. În studiul REGARD, pacienții cu cancer

gastric avansat din brațul placebo + cea mai bună îngrijire de susținere au avut mediana supraviețuirii globale de 3,8 luni, iar pacienții cu cancer gastric avansat din brațul placebo + paclitaxel din studiul pivot RAINBOW au avut mediana supraviețuirii globale de 7,4 luni.

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

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

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

Luând în considerare rezultatele de eficacitate ale studiului DESTINY-Gastric 02, cu design deschis, cu un singur braț (non-comparativ), respectiv rata de răspuns obiectiv (RRO) - obiectiv principal, evaluată de către un comitet de revizuire independent (CRI) care a fost de 41,8% (IC95 %: [30,8 ; 53,4], mediana duratei răspunsului (DR) de 8,1 luni (IC 95%: 5,9; NE), obiectivele secundare exploratorii, supraviețuirea mediană fără progresie (SFP) care a fost de 5,6 luni (IC 95%: [4,2; 8,3]) și supraviețuirea globală mediană (SG) care a fost de 12,1 luni (IC 95%: [9,4; 15,4]), **nu putem afirma faptul că terapia cu Trastuzumabum Deruxtecanum de linia a II-a crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și/sau determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.**

În acest context, amintim că studiul de susținere DESTINY-Gastric 01 (NCT03329690) a inclus pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat local sau metastatic, care a progresat sub cel puțin două scheme terapeutice anterioare, incluzând trastuzumab, un medicament pe bază de fluoropirimidină și un medicament pe bază de platină. Prin urmare, pentru Trastuzumabum Deruxtecanum de linia a II-a în cancerul gastric avansat, nu pot fi trase concluzii privind îndeplinirea criteriilor menționate la punctele a) și b).

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

Prevalența în Europa estimată de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru cancerul gastric, conform raportului COMP pentru medicamentul Vyloy este de 3.36 de persoane la 10,000 de locuitori.

Conform informațiilor furnizate pe site-ul Orphanet, codul ORPHA:423776 este atribuit cancerului gastric ereditar, codul ORPHA:26106 este alocat cancerului gastric ereditar difuz, codul ORPHA:36273 este pentru linita plastică gastrică, iar codul ORPHA:314022 este alocat adenocarcinomului gastric și polipozei proximale a stomacului.

Cu titlu informativ, prezentăm calculul costurilor terapiei cu ENHERTU

Tabel nr. 1: Costul anual al terapiei cu Enhertu

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost anual terapie (lei)
Trastuzumabum Deruxtecanum	Enhertu 100 mg pulb pt conc pt sol perf	Cutie x 1 fl x 10 ml (100 mg)	6861,26	6861,26	699.848,52

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

Calculul costurilor terapiei cu ENHERTU

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

Cost anual terapie: $17\text{ cicluri} \times 6\text{ fl} \times 6861,26\text{ lei} = 699.848,52\text{ lei}$.

9. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 7 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare – Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă (ENHERTU – terapie de linia a 2-a)

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă	0
3. Stadiul evolutiv al patologiei	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	10

3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
3.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	10
TOTAL	40

10. CONCLUZIE

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

Referințe bibliografice:

1. RCP ENHERTU (Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan (europa.eu))
2. EPAR ENHERTU (Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan (europa.eu))
3. Ghidurile ESMO-cancerul gastric (Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆ (annalsofncology.org))
4. NCCN 2025 (Guidelines Detail (nccn.org))
5. NICE GUIDELINE (www.nice.org.uk/guidance/ta378)
6. RCP KEYTRUDA (Keytruda, INN-pembrolizumab (europa.eu))
7. RCP PACLITAXEL ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP_8588_04.02.16.pdf)
8. RCP OXALIPLATIN ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP_10763_25.05.18.pdf)
9. RCP DOCETAXEL ACCORD (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240222162003/anx_162003_ro.pdf)
10. RCP IRINOTECAN ACCORD (<https://www.anm.ro/> / RCP/RCP_14198_08.12.21.pdf)
11. RCP LONSURF (Lonsurf, INN-trifluridine/tipiracil (europa.eu))
12. RCP HERCEPTIN (Herceptin, INN-trastuzumab (europa.eu))
13. GLOBOCAN 2022 ROMANIA (642-romania-fact-sheet.pdf (who.int))
14. Legea 293/2022 cu modificările și completările ulterioare
15. Dong Q, Huang M, Lai X. Metastasis patterns and prognosis in patients with gastric cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis. J Gastrointest Oncol 2024;15(5):2079-2087. doi: 10.21037/jgo-24-738

16. Li W, Tang Y, Wang D, et al. Outcomes in patients with metastatic gastric cancer: a surveillance, epidemiology, and end results program (SEER) database analysis. *All Life* 2023; [Crossref]
17. Real-life use of ramucirumab in gastric cancer in Spain: the RAMIS study Federico Longo *Future Oncol.* (2021) 17(14), 1777–1791
18. <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2021/treatment-limitations-nov2021.html>.
19. OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
20. OMS/CNAS nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
21. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
22. OMS nr. 5994/2024 cu modificările și completările ulterioare
23. 29 July 2024 EMA/OD/0000166702 EMADOC-1700519818-1628448 Committee for Orphan Medicinal Products, Orphan Maintenance Assessment Report VYLOY

Raport finalizat in data de: 02.09.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu